

Endocrinologie

J. HAZARD
L. PERLEMUTER

2^e EDITION

MASSON



CHEZ LE MÊME ÉDITEUR

Des mêmes auteurs :

PROBLEMES PRATIQUES D'ENDOCRINOLOGIE, sous la direction de J. HAZARD.

Série 1. – *L'obésité. Les hypercalcémies.* 1973, 182 pages, 28 figures, 9 tableaux.

Série 2. – *La puberté. Les œstrogènes en thérapeutique.* 1974, 188 pages, 50 figures, 25 tableaux.

Série 3. – *Cœur et maladies endocriniennes. Thérapeutiques anti-hormonales.* 1975, 192 pages, 31 figures.

CAHIERS D'ANATOMIE O.R.L., par F. LEGENT, L. PERLEMUTER et Cl. VANDEN-BROUCK. en 2 cahiers (1975-1976).

CAHIERS D'ANATOMIE, Préparation aux concours, par L. PERLEMUTER et J. WALIGORA. en 9 cahiers (1974-1976).

ANATOMIE, Enseignement des Centres Hospitalo-Universitaires, par J. WALIGORA et L. PERLEMUTER, en 3 volumes (1975-1976).

CAHIERS DE BIOLOGIE, Préparation aux concours, par J. QUEVAUVILLIERS, L. PERLEMUTER, P. OBRASKA et A. KOPF, en 4 cahiers (1972-1977).

MEDECINE, Enseignement des Centres Hospitalo-Universitaires, par P. OBRASKA, L. PERLEMUTER et J. QUEVAUVILLIERS, en 7 tomes (1973-1976).

CAHIERS DE PATHOLOGIE MEDICALE, Préparation aux concours de l'Internat : C.E.S. de médecine interne, par A. CENAC et L. PERLEMUTER, en 24 cahiers (1972-1977).

DICTIONNAIRE PRATIQUE DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE, par Y. TOUITOU et L. PERLEMUTER, 1976, 1 204 pages, 17 700 entrées, avec nombreux tableaux.

DICTIONNAIRE PRATIQUE DE THERAPEUTIQUE MEDICALE, par L. PERLEMUTER, P. OBRASKA, J. QUEVAUVILLIERS et collaborateurs. 1983, 4^e édition entièrement refondue, 1696 pages.

DICTIONNAIRE PRATIQUE DE MEDECINE CLINIQUE, par L. PERLEMUTER, A. CENAC et collaborateurs, 1982, 2^e édition, 1 856 pages.

DICTIONNAIRE PRATIQUE DE DIETETIQUE ET DE NUTRITION, par M. APFELBAUM, L. PERLEMUTER, P. NILLUS, C. FORRAT, M. BEGON et Coll., 1981, 736 pages.

CAHIERS DE L'INFIRMIERE, sous la direction de J. QUEVAUVILLIERS, L. PERLEMUTER, B. FOURRIER et E. MICHEZ, en 20 cahiers (1975-1978).

Autres ouvrages :

PRECIS D'ENDOCRINOLOGIE, par M. LINQUETTE et collaborateurs. *Série Précis médicaux*, 1973, 900 pages, 337 figures.

PRECIS DE DIABETOLOGIE, sous la direction de M. DEROT, *Série Précis médicaux*, 1977, 198 pages, 172 figures, 9 planches hors texte en couleurs.

HISTOPATHOLOGIE ENDOCRINIENNE, par A. PAGES et Ch. MARTY DOUBLE, *Monographies d'histopathologie*, 1977, 304 pages, 97 figures.

PHYSIOLOGIE ENDOCRINE ET METABOLIQUE, par J. TEPPERMAN, Traduit de la 3^e édition en langue anglaise, par B. CHARTIER, *Série Physiologie*, 1976, 2^e édition, 280 pages, 99 figures.

Publication périodique :

DIABETE ET METABOLISME, 4 fascicules par an.

Endocrinologie

J. HAZARD

Professeur à la Faculté de Médecine
de Créteil
Médecin des Hôpitaux de Paris

L. PERLEMUTER

Maître de Conférences Agrégé
Médecin des Hôpitaux

avec la collaboration de

C. JAMIN et D. SIMON

Anciens chefs de clinique
Assistants des hôpitaux

2^e édition entièrement refondue

MASSON 

Paris New York Barcelone
Milan Mexico Sao Paulo 1983

- Cet ouvrage a été publié en langue :
- *italienne*, par Masson-Italia, mai 1981
 - *espagnole*, par Toray-Masson, juin 1981

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés
réservés pour tous pays.

La loi du 11 mars 1957 n'autorisant, aux termes des alinéas 2 et 3 de l'article 41, d'une part, que les « copies ou reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective », et d'autre part, que les analyses et les courtes citations dans un but d'exemple et d'illustration, « toute représentation ou reproduction intégrale, ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit ou ayants cause, est illicite » (alinéa 1^{er} de l'article 40).

Cette représentation ou reproduction, par quelque procédé que ce soit, constituerait donc une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivants du Code pénal.

© *Masson, Paris, 1978, 1983*

ISBN : 2-225-78001-3

MASSON S.A.
MASSON PUBLISHING USA Inc
TORAY-MASSON S.A.
MASSON ITALIA EDITORI S.p.A.
MASSON EDITORES
EDITORIA MASSON DO BRASIL Ltda

120 Bd Saint-Germain, 75280 Paris Cedex 06
133 East 58th Street, New York, N.Y. 10022
Balmes 151, Barcelona 8
Via Giovanni Pascoli 55, 20133 Milano
Dakota 383, Colonia Napoles, Mexico 18 DF
Rua Dr Cesario Motta Jr, 61, 01221 Sao Paulo

AVANT-PROPOS

Les maladies des glandes endocrines seraient-elles devenues des « maladies pour spécialistes » dont le diagnostic et le traitement ne pourraient être décidés qu'à grand renfort d'examens ultra-sophistiqués faits par quelques laboratoires privilégiés ? Les remarquables progrès accomplis en hormonologie pourraient en effet faire penser que des explorations fonctionnelles complexes sont seules capables de permettre le diagnostic et le choix du traitement.

Nous avons cependant voulu montrer dans cet Abrégé combien le rôle du médecin non spécialiste demeurerait fondamental et comment, à partir de données cliniques et d'examens simples, la grande majorité des problèmes pouvaient être résolus.

Telle est la raison pour laquelle chaque chapitre comporte un rappel physio-pathologique succinct mais indispensable pour comprendre non seulement le « pourquoi » et le « comment » des symptômes, mais aussi pour situer les conséquences qu'ils entraînent.

Le diagnostic des maladies endocriniennes est, en effet, essentiellement clinique et parfois, il peut être fait dès l'inspection. Nous avons essayé de montrer quelle était l'importance respective des signes, et lorsque cela était possible, nous avons indiqué leur fréquence.

Pour étayer le diagnostic clinique, un petit nombre d'examens complémentaires sont très utiles, et souvent même indispensables. Mais le choix de ces examens est loin d'être indifférent. Ici encore, nous avons tenté de montrer comment, en pratique, il convenait de les orienter des plus simples et des moins onéreux aux plus complexes.

Beaucoup de maladies endocriniennes, du fait de leur gravité et de leur longue durée, devront être suivies en collaboration avec le spécialiste. Dès lors entrent en jeu des explorations qui peuvent sembler de prime abord hermétiques ou inutiles. Nous avons essayé d'expliquer les techniques utilisées et les résultats qu'on pouvait en attendre. Dans cette optique, nous avons placé en fin de volume, par ordre alphabétique, une liste des examens biologiques couramment pratiqués en endocrinologie avec leurs résultats normaux et pathologiques. Bien que les normes varient avec les techniques utilisées, il nous semble utile que les lecteurs puissent trouver dans cet Abrégé une référence de base.

Le traitement est particulièrement important en endocrinologie. Le temps n'est plus où le médecin devait se borner schématiquement à compenser un déficit glandulaire ou à supprimer définitivement une glande en hyperfonctionnement afin d'être le plus souvent... ramené au problème précédent.

Une approche beaucoup plus physiopathologique est maintenant possible mais il n'en reste pas moins que les traitements sont souvent complexes, parfois astreignants pour le malade... et son médecin. De plus, la durée des traitements est toujours longue, souvent à vie. Nous avons donc volontairement développé le chapitre consacré à la thérapeutique, particulièrement lorsqu'il nous paraissait que la surveillance du malade relevait du médecin non spécialiste.

Rappelons enfin, que s'il n'existe plus de maladies endocriniennes fatales, c'est parce que nos moyens de diagnostic et de traitement permettent toujours une approche efficace des problèmes.

AVANT-PROPOS À LA DEUXIÈME ÉDITION

La deuxième édition de cet abrégé montre bien comment la remise en question permanente des notions acquises est capitale en endocrinologie.

L'ensemble de l'ouvrage a été entièrement remanié en fonction des progrès considérables réalisés ces dernières années dans les moyens de diagnostic et de traitement. Mais le lecteur trouvera une actualisation plus particulièrement indispensable dans les chapitres traitant des hyperprolactinémies, du diabète sucré, de la pathologie ovarienne et testiculaire.

D'autres problèmes font maintenant partie intégrante de la discipline et les chapitres correspondants ont été ajoutés : tumeurs hypophysaires, obésité, maigreurs et dénutrition, hyperlipidémies, troubles de la puberté et de la croissance.

Plus que jamais nous pensons que l'endocrinologie est une discipline gratifiante par l'approche de plus en plus efficace des problèmes qu'elle autorise.

J. HAZARD et L. PERLEMUTER

TABLE DES MATIÈRES

Avant-propos	V
CHAPITRE PREMIER. – La mise en évidence du système endocrinien	1
I. – Qu'est ce qu'une hormone ?	1
II. – Qu'est ce que le système endocrinien ?	2
III. – Comment le système endocrinien fonctionne-t-il ?	2
IV. – Comment les hormones agissent-elles ?	8
CHAPITRE 2. – L'hypothalamus et les régulations hormonales	17
I. – Structures anatomo-physiologiques de l'hypothalamus	17
II. – Les neurohormones	18
III. – Le contrôle de la sécrétion des neurohormones	20
CHAPITRE 3. – L'antéhypophyse (ou adénohypophyse)	21
Introduction	21
A. – Hormones antéhypophysaires	22
I. – La TSH (hormone thyroïdostimulante)	22
II. – L'ACTH (hormone corticostimulante)	22
III. – Hormone mélanostimulante	23
IV. – Les hormones gonadotropes	25
A. – FSH (25) ; B. – LH (26).	
V. – La STH (somathormone ou hormone somatotrope)	28
B. – Syndromes d'hypersécrétion antéhypophysaire	34
1° <i>Acromégalie</i>	34
I. – Rappel physiopathologique	34
II. – Clinique	34
III. – Évolution	38
IV. – Prolactine	41
2° <i>Hyperprolactinémie</i>	45
I. – Clinique	45
C. – Syndrome d'insuffisance antéhypophysaire	49
1° <i>L'insuffisance antéhypophysaire de l'adulte</i>	49
I. – Physiopathologie des symptômes	50
II. – Signes cliniques	51
III. – Signes biologiques	52
IV. – Aspects cliniques particuliers	55
V. – Évolution	56

VI. – Diagnostic différentiel	57
VII. – Principales causes de l'insuffisance antéhypophysaire	57
VIII. – Traitement hormonal substitutif	62
2° <i>L'insuffisance antéhypophysaire de l'enfant</i>	63
I. – Formes habituelles	63
II. – Principales formes cliniques	65
III. – Causes de l'insuffisance antéhypophysaire de l'enfant	65
IV. – Traitement	66
CHAPITRE 4. – La post-hypophyse	67
I. – Introduction	67
II. – Actions physiologiques, clairance de l'eau libre	68
A. – Diabète insipide	71
I. – Signes cliniques	71
I. – Signes biologiques	71
III. – Aspects cliniques	74
IV. – Diagnostic différentiel	75
V. – Traitement	77
B. – Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)	77
I. – Définition	77
II. – Physiopathologie	77
III. – Manifestations cliniques	79
IV. – Formes particulières du syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique	82
V. – Diagnostic différentiel	83
VI. – Traitement	84
CHAPITRE 5. – La thyroïde	87
A. – Physiologie	87
B. – Examen clinique d'un goitre	93
C. – Examens paracliniques	96
D. – Hyperthyroïdies	98
I. – Physiopathologie	98
II. – Clinique	99
A. – Signes cliniques (99) ; B. – Signes biologiques (105).	
III. – Évolution spontanée, complications	106
IV. – Quelques aspects particuliers	111
V. – Quelques problèmes diagnostiques	112
VI. – Traitement	113
A. – Méthodes (113) ; B. – Indications (118).	
E. – Hypothyroïdies	119
1° <i>Hypothyroïdies primitives de l'adulte</i>	119
I. – Physiopathologie	120
II. – Clinique	121
III. – Examens complémentaires	127
IV. – Évolution	127
V. – Diagnostic différentiel	128
VI. – Diagnostic étiologique	128
VII. – Traitement	129
2° <i>Hypothyroïdies primitives de l'enfant</i>	131
I. – Physiopathologie	131

II. – Diagnostic clinique	131
III. – Diagnostic paraclinique	135
IV. – Diagnostic étiologique	137
V. – Traitement	138
F. – Thyroïdites	139
I. – Circonstances de découverte	139
II. – Principales formes de thyroïdites	140
G. – Goîtres simples	145
I. – Physiopathologie	146
II. – Goitre simple	147
III. – Goitre endémique	147
IV. – Crétinisme endémique	148
H. – Nodules thyroïdiens	149
I. – Circonstances de découverte	149
II. – Examen clinique	149
III. – Examens paracliniques	150
IV. – Traitement	152
I. – Cancers de la thyroïde	152
I. – Généralités	152
II. – Anatomo-pathologie	153
III. – Étude clinique	157
IV. – Traitement	161
CHAPITRE 6. – Les parathyroïdies	165
A. – Physiologie de la parathormone	165
I. – Biosynthèse – métabolisme	165
II. – Actions physiologiques	167
B. – Hyperparathyroïdies	172
1 ^o <i>Hyperparathyroïdie primaire</i>	172
I. – Physiopathologie	172
II. – Signes cliniques	173
III. – Signes biologiques	177
IV. – Évolution	179
V. – Diagnostic différentiel	179
VI. – Diagnostic de localisation d'une lésion parathyroïdienne	180
VII. – Traitement	180
2 ^o <i>Hyperparathyroïdies secondaire et tertiaire</i>	181
C. – Hypoparathyroïdie	182
I. – Étiologie	183
II. – Signes cliniques	183
III. – Manifestations biologiques	184
IV. – Diagnostic différentiel	185
V. – Traitement	185
D. – Spasmophilie	187
I. – Étiologie, physiopathologie	187
II. – Signes cliniques	187
III. – Signes biologiques	188
IV. – Examens électriques	188
V. – Évolution	188

VI. – Diagnostic différentiel	188
VII. – Traitement	189
CHAPITRE 7. – Le diabète sucré	191
I. – Métabolisme des hydrates de carbone	191
I. – Rappel physiologique	191
II. – Système hypoglycémiant : l'insuline	191
III. – Système hyperglycémiant	202
II. – Diabète sucré non compliqué	203
A. – Généralités	203
I. – Historique – Évolution des idées	203
II. – Fréquence – répartition	204
III. – Héritéité	204
IV. – Physiopathologie générale du diabète sucré	205
V. – Classification du diabète sucré	208
VI. – Évolution générale de la maladie diabétique	210
B. – Examen clinique d'un diabétique	212
I. – Examen analytique du diabétique	212
II. – Synthèse de l'examen clinique	217
C. – Diabète insulino-dépendant	218
I. – Dans les cas habituels	218
II. – Aspects particuliers	221
III. – Traitement	222
IV. – Bilan périodique	232
D. – Diabète de la maturité	233
I. – Diabète gras	234
II. – Diabète non pléthorique	236
III. – Diabète insulino-dépendant	237
III. – Complications métaboliques aiguës du diabétique	238
A. – Hypoglycémie	238
B. – Acidocétose	239
I. – Diagnostic positif et différentiel	239
II. – Pronostic	241
III. – Complications	242
IV. – Traitement	243
C. – Hyperosmolarité	246
I. – Physiopathologie	246
II. – Clinique	246
III. – Examens biologiques	247
IV. – Évolution – complications	248
V. – Formes cliniques	248
VI. – Traitement	249
D. – Acidose lactique	249
I. – Physiopathologie	249
II. – Clinique	249
III. – Signes biologiques	251
IV. – Évolution	251
V. – Traitement	251
CHAPITRE 8. – Les complications du diabète	253
A. – Complications artérielles	253
I. – Physiopathologie	253

II. – Artériopathies	254
III. – Hypertension artérielle	257
B. – Complications oculaires	258
I. – Rétinopathie diabétique	258
II. – Lésions du vitré	261
III. – Atteintes du cristallin	261
IV. – Atteintes de la chambre antérieure	261
V. – Glaucome	261
VI. – Paralysies oculo-motrices	261
VII. – Traitement des complications oculaires	262
C. – Complications neurologiques	263
I. – Physiopathologie	263
II. – Circonstances de survenue	263
III. – Clinique	264
IV. – Examens paracliniques	268
V. – Traitement-pronostic	269
D. – Complications rénales	269
I. – Anatomo-pathologie – physiopathologie	269
II. – Glomérulopathie diabétique	271
III. – Néphro-angiosclérose	272
IV. – Infections pyélorénales et vésicales	273
V. – Nécrose papillaire	274
VI. – Insuffisance rénale	276
E. – Complications cutanées	276
I. – Complications cutanées caractéristiques par leur valeur sémiologique	277
II. – Complications cutanées caractéristiques par leur fréquence	278
III. – Complications cutanées métaboliques	279
IV. – Complications liées au traitement	279
F. – Diabète et grossesse	280
I. – Modifications habituelles de la tolérance aux hydrates de carbone au cours de la grossesse	280
II. – Diabète insulino-dépendant	281
III. – Diabète non insulino-dépendant	282
IV. – Problèmes communs à tous les types de diabète	283
V. – Conduite thérapeutique	286
CHAPITRE 9. – Les hypoglycémies de l'adulte	289
I. – Physiopathologie	289
II. – Clinique	290
III. – Traitement	299
CHAPITRE 10. – Les corticosurrénales	303
A. – Physiologie	303
I. – Actions physiologiques	307
II. – Régulation de la sécrétion corticosurrénale	311
B. – Syndromes d'hyperfonctionnement	311
I. – Syndrome de Cushing	311
I. – Étiologie	311
II. – Physiopathologie	312

III. – Diagnostic positif	312
IV. – Diagnostic étiologique	316
V. – Diagnostic différentiel	318
VI. – Traitement	319
II. <i>Hyperaldostéronisme primaire</i>	320
I. – Physiopathologie	321
II. – Clinique	322
III. – Traitement	326
IV. – Forme clinique	327
III. – <i>Hypercorticisme androgénique par déficit enzymatique</i>	327
I. – Physiopathologie	328
II. – Déficit en 21-hydroxylase	329
A. – A la naissance (329); B. – Dans l'enfance (331)	
III. – Déficit en 11- β -hydroxylase	333
IV. – Formes plus rares d'hyperplasie surrénale congénitale	333
V. – Traitement	334
C. – Syndromes d'hypofonctionnement	335
A. – <i>Insuffisance surrénale lente</i>	335
I. – Étiologie	335
II. – Physiopathologie	336
III. – Signes cliniques	336
IV. – Examens complémentaires	338
V. – Formes cliniques	339
VI. – Diagnostic différentiel	340
VII. – Diagnostic étiologique	341
VIII. – Traitement	342
B. – <i>Insuffisances surrénales aiguës</i>	343
I. – Physiopathologie	343
II. – Étiologie des insuffisances surrénales aiguës	344
III. – Signes cliniques	343
IV. – Signes biologiques	345
V. – Traitement	345
CHAPITRE 11. – La médullosurrénale	347
A. – <i>Physiologie des catécholamines</i>	347
B. – <i>Pathologie (les phéochromocytomes)</i>	355
I. – Formes cliniques	356
II. – Épreuves diagnostiques	360
III. – Traitement	361
CHAPITRE 12. – Les testicules	365
I. – Les sécrétions testiculaires	365
II. – La spermatogenèse	372
A. – Hypogonadisme	374
I. – <i>Examen clinique d'un sujet atteint d'hypogonadisme</i>	374
I. – Motifs de la consultation	374
II. – Conduite de l'examen clinique	375
III. – Résultats de l'examen clinique	378
IV. – Examens complémentaires	378
II. – <i>Classification des hypogonadismes</i>	379
I. <i>Hypogonadismes hypergonadotrophiques</i>	380
I. – Syndrome de Klinefelter	380

II. – Syndromes associant hypogonadisme et anomalies somatiques	386
III. – Syndromes testiculaires purs	386
II. – <i>Hypogonadismes hypogonadotropes d'origine hypothalamo-hypophysaire</i>	388
I. – Congénitaux	388
II. – Acquis	390
III. – <i>Pseudohermaphrodismes masculins</i>	391
I. – Déficits en testostérone	391
II. – Insensibilité périphérique aux androgènes	392
III. – Déficit en facteur anti-müllérien	393
IV. – Traitement	393
D. – Stérilité	393
I. – Introduction – généralités	393
II. – Conduite à tenir devant un homme venant consulter pour stérilité	394
III. – Diagnostic étiologique	395
IV. – Traitement	398
CHAPITRE 13. – Les gynécomasties	401
I. – Définition	401
II. – Histologie	401
III. – Physiopathologie	401
IV. – Examen	402
V. – Principales causes	403
VI. – Traitement	406
CHAPITRE 14. – Les ovaires	407
I. – Physiologie	407
II. – Biosynthèse	408
III. – Sécrétion et transport plasmatique	410
IV. – Métabolisme	411
V. – Élimination urinaire	411
VI. – Mécanisme d'action et effets biologiques	412
VII. – Contrôle de la sécrétion de la progestérone et des œstrogènes	414
A. – Aménorrhées	415
Examen clinique	416
B. – Syndrome de Turner et dysgénésies gonadiques pures	422
I. – Syndrome de Turner	422
II. – Agénésies et dysgénésies pures	424
III. – Traitement	425
C. – Tumeurs endocrines de l'ovaire	425
I. – Anatomico-pathologie	425
II. – Clinique	426
III. – Traitement	427
D. – Ménopause	428
CHAPITRE 15. – Hirsutisme	433
I. – Définition	433
II. – Rappel physiologique	433
III. – Physiopathologie	435
IV. – Examen clinique	435

V. – Examens complémentaires	436
VI. – La démarche du diagnostic étiologique	436
VII. – Traitement	437
CHAPITRE 16. – La puberté	441
I. – Introduction	441
II. – Puberté normale	441
I. – Phénomènes hormonaux	441
II. – Phénomènes cliniques	445
III. – Anomalies de la puberté	445
I. – Avances pubertaires	445
II. – Retards pubertaires	447
CHAPITRE 17. – Troubles de la croissance	449
A. – Retard de croissance	449
I. – Définition	449
II. – Examen d'un enfant dont la croissance staturale est retardée	449
I. – Examen clinique	449
II. – Explorations radiologiques	450
III. – Examens biologiques	450
IV. – Causes des retards staturaux	451
B. – Excès staturaux	455
I. – Examen clinique	455
II. – Examen radiologique	455
III. – Cause des avances staturales	455
IV. – Traitement	456
CHAPITRE 18. – Obésité	457
I. – Qui est obèse	457
II. – Les mécanismes de l'obésité	458
III. – Facteurs de risque de l'obésité	461
IV. – Différents types d'obésité	463
V. – Examen d'un obèse	464
VI. – La prescription du régime	465
VII. – Surveillance du régime	468
VIII. – Traitements adjuvants	469
CHAPITRE 19. – Maigreur et dénutrition	471
I. – La maigreur constitutionnelle	471
II. – Maigreur pathologique	472
III. – Amaigrissement et dénutrition	473
CHAPITRE 20. – Les hyperlipidémies	475
I. – Description des lipoprotéines	475
II. – Origine, rôle et devenir des différentes lipoprotéines	476
III. – Classification des hyperlipidémies	478
IV. – Physiopathologie	479
V. – Examen d'un sujet atteint d'hyperlipidémie essentielle	482
VI. – Les différents types d'hyperlipidémie primitive	484
VII. – Les hyperlipidémies secondaires	487
VIII. – Traitements des hyperlipidémies essentielles	488

CHAPITRE 21. – Les dosages et les épreuves	493
Annexes	535
Substances dosables dans le sang	535
Substances dosables dans les urines	540
Index alphabétique des matières	543

1

LA MISE EN PLACE DU SYSTÈME ENDOCRINIEN

Le système endocrinien possède cette originalité propre de ne rien créer dans l'organisme mais de moduler, à l'aide d'hormones, pratiquement toutes les réactions normales. C'est donc un système permettant à l'organisme de *s'adapter* à toutes les variations qui lui sont imposées de l'extérieur ou de l'intérieur.

I. - QU'EST-CE QU'UNE HORMONE ?

Dans la définition de Starling, l'hormone était sécrétée par une glande endocrine faite de tissu spécialisé, et transportée par le sang vers son tissu récepteur. S'il est vrai qu'une telle définition était, et reste valable pour la thyroxine (par exemple) sécrétée par la thyroïde et transportée vers les tissus, elle ne rend pas compte des neuro-hormones sécrétées par des cellules nerveuses (qui ne sont pas des glandes endocrines) et qui agissent sur l'antéhypophyse. Dans ce cas, on pourrait encore admettre que l'hormone est transportée par le système vasculaire hypothalamo-hypophysaire. Que penser alors de la noradrénaline sécrétée par les terminaisons nerveuses et agissant localement sur des récepteurs (nerveux ou non) ? Ce système est pourtant bien hormonal.

Finalement, *nous considérerons comme une hormone toute substance chimique spécifique sécrétée par une cellule spécialisée dans cette sécrétion et agissant sur un récepteur également spécialisé.*

Il faut bien se borner en pratique à l'étude des hormones les mieux connues tant en physiologie qu'en pathologie. Ce choix, forcément arbitraire, a le mérite de clarifier les idées du médecin et de laisser ouverte au chercheur la porte de toutes les découvertes. La dopamine, la sérotonine, les prostaglandines sont-elles des hormones à part entière ? L'avenir le dira.

II. – QU'EST-CE QUE LE SYSTÈME ENDOCRINIEN ?

De ce qui précède, il est clair qu'il s'agit d'un ensemble complexe. Il n'y a pas un seul mais plusieurs systèmes endocriniens qui modulent les différentes fonctions de la vie : mais sans aucune exception les systèmes endocriniens ne font qu'accélérer ou ralentir la cinétique de réactions enzymatiques cellulaires déjà existantes. Les principales hormones sont hypophysaires ou sécrétées par une glande périphérique et ont donc pour rôle de régler les principales fonctions suivantes (voir tableau I).

**Tableau I – Hormones agissant
sur les principales fonctions métaboliques.**

Fonctions et rôles métaboliques	Hormone hypophysaire	Hormone périphérique
Croissance	STH	Somatomédines
Reproduction	FSH LH	Mâle : testostérone Femelle : œstrogènes, progestérone
Lactation	Prolactine	
Pression artérielle		Adrénaline, noradrénaline, rénine, angiotensine, aldostérone
Digestion		Gastrine, entéroglucagon, cholécystokinine
Eau	ADH	
Sodium	ACTH	Glucocorticoïdes (cortisol), minéralo-corticoïdes (aldostérone)
Glucides	STH ACTH	Insuline, adrénaline, noradrénaline, glucagon, cortisol
Protides	ACTH FSH-LH STH	Glucocorticoïdes, androgènes, œstrogènes, somatomédines
Hématopoïèse		Erythropoïétine, androgènes

III. – COMMENT LE SYSTÈME ENDOCRINIEN FONCTIONNE-T-IL ?

L'organisation du système endocrinien obéit à la loi générale des systèmes cybernétiques (action – réaction) puisqu'il doit maintenir un équilibre final

constant. Toutefois sur un plan pratique, on peut distinguer deux ordres de systèmes :

- les « axes » endocriniens partant du diencephale pour aboutir à une glande périphérique et/ou un tissu ;
- les régulations endocriniennes essentiellement autonomes.

De plus ces systèmes peuvent être réglés ou modulés de « l'extérieur » en fonction des nécessités de l'organisme.

1° Les axes endocriniens

Les axes endocriniens ont pour caractéristique d'être soumis à une double influence : d'une part, ils réagissent aux variations du milieu intérieur et d'autre part ils dépendent du cerveau et par là même du milieu extérieur.

Dans l'ensemble, ces axes constituent un extraordinaire système de « démultiplication » dans lequel une influence apparemment minime (choc émotif) peut se traduire par un dérèglement grave (de la glande thyroïde par exemple).

Ces axes ont pour rôle de modifier et d'adapter des fonctions dont l'effet est sensible à long ou à moyen terme, tels que la croissance, la reproduction, l'anabolisme et le catabolisme protido-glucidique, la lactation et la pigmentation cutanée.

a) Organisation générale des axes endocriniens

Les axes comprennent les systèmes thyroïdien, gonadique, surrénal, la somathormone, la lactation et la pigmentation cutanée (fig. 1). Leur organisation est, toute proportion gardée, comparable à celle d'une chaîne haute-fidélité où on trouve :

- le préamplificateur représenté par le diencephale,
- l'amplificateur représenté par l'hypophyse,
- le système acoustique représenté par la glande ou le tissu périphérique.

L'audition, ou par analogie le tissu cible, n'est en général pas spécifique d'une seule hormone. De plus, de la même manière que plusieurs auditeurs peuvent entendre une symphonie, des cellules différentes peuvent être sensibles à l'action d'une même hormone (tableau II).

A l'étage diencephalique, le premier élément est une neuro-hormone sécrétée par des cellules particulières de l'hypothalamus. Cette hormone a la structure d'un petit polypeptide et est déversée dans les vaisseaux porte dont le courant sanguin est dirigé vers l'antéhypophyse.

A l'étage antéhypophysaire, la neuro-hormone agit sur une des cellules spécialisées dans la sécrétion d'une stimuline dont la structure est polypeptidique et le poids moléculaire déjà important. Cette stimuline est déversée dans la circulation générale et agit sur une glande cible (ou les tissus cibles pour la somathormone).

Les glandes cibles sécrètent sous l'influence des stimulines des hormones dont la structure est généralement stéroïde ou cyclique et dont l'action se situe au niveau des tissus.

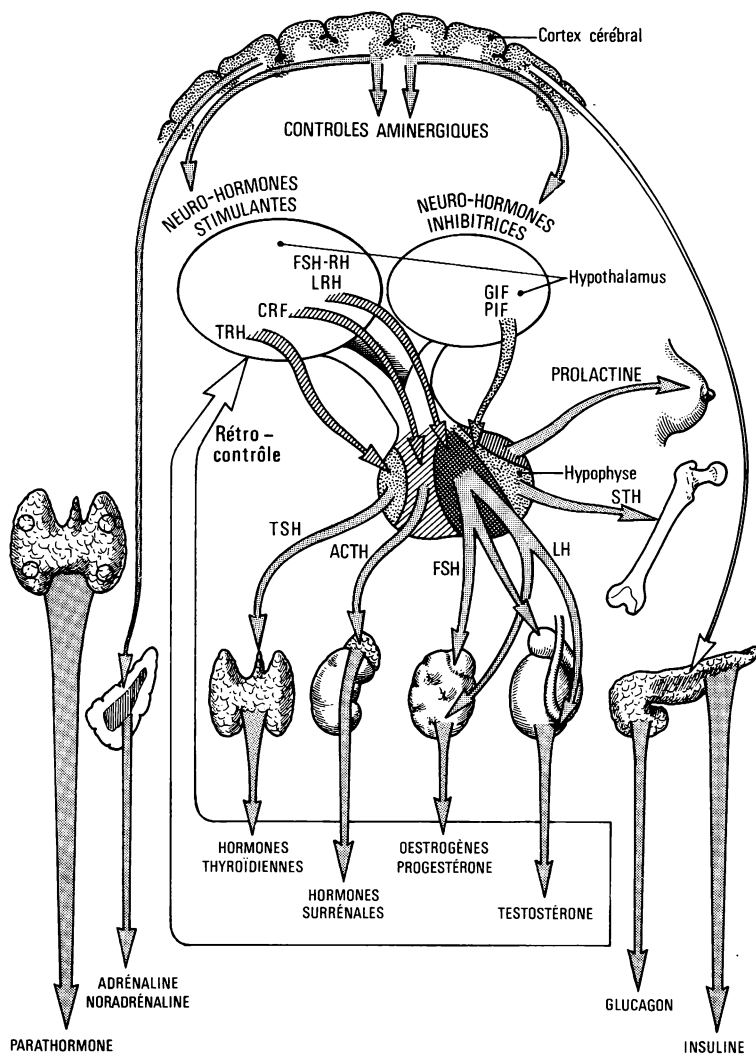


FIG. 1. - Les axes endocriniens.

Tableau II – Les axes endocriniens.

	Neuro-hormones hypothalamiques	Hormones hypophysaires	Glandes périphériques concernées et hormones	Tissus cibles
<i>Axe thyroïdien</i>	TRH (thyrotropin releasing hormone)	TSH (Thyroid stimulating hormone)	Thyroïde (thyroxine, triiodothyronine)	Tous les tissus de l'organisme
<i>Axe gonadique</i>	(FSH-RH) LRH	FSH (follicle stimulating hormone) LH (luteotrophin stimulating hormone)	Gonade : follicule ovarien ou spermatogénèse Tissu interstitiel : œstrogènes ; progestérone ; testostérone	Appareil reproducteur, caractères sexuels secondaires
<i>Axe surrénal</i>	CRF	ACTH (adrenocorticotrophin hormone)	Cortico-surrénale : glucocorticoïdes, androgènes, minéralo-corticoïdes	Tous les tissus de l'organisme : rein (et échanges tissulaires)
<i>Axe de la somathormone</i>	GRF (stimulant) Somatostatine (SRIF) (freinage)	STH (somathormone)	Somatomédines	Tous les tissus
<i>Axe de la lactation</i>	PIF (freinage) (prolactine inhibiting factor)	Prolactine		Sein
<i>Axe de la pigmentation</i>		β LPH		Peau

b) Fonctionnement des axes endocriniens : les rétrocontrôles

De ce qui précède, il est facile de déduire que les axes endocriniens constituent des systèmes très démultipliés qui permettent à partir d'une incitation de très faible amplitude d'obtenir des conséquences importantes.

C'est la raison pour laquelle le contrôle des fonctions vitales de l'organisme est si fin.

Comme toujours dans les systèmes démultipliés, c'est au niveau de l'étage initial que les contrôles sont les plus efficaces. Ainsi les axes endocriniens peuvent-ils fonctionner en « commande automatique » ou en « commande manuelle » (C. Kordon).

■ **La « commande automatique »** assure une constante dans le niveau des taux d'hormones. C'est justement la variation des taux circulants de l'hormone qui règle cette commande : toute augmentation du taux de l'hormone provoque un freinage de la sécrétion hypothalamo-hypophysaire et inversement toute baisse du taux hormonal provoque une hypersécrétion.

Les mécanismes par lesquels cette rétro-action (ou feed-back) est possible ne sont pas tous parfaitement connus d'autant qu'il existe, à côté du rétrocontrôle négatif que nous venons de voir des rétrocontrôles positifs dans lesquels l'augmentation de taux d'une hormone (le 17β -œstradiol par exemple)

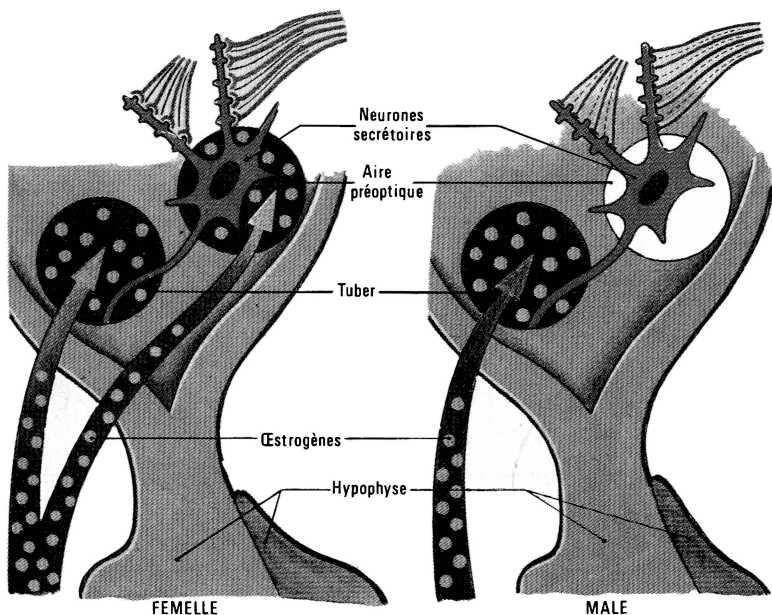


FIG. 2. – Rétrocontrôle des œstrogènes sur l'hypothalamus.

provoque la sécrétion d'une stimuline (la LH). Il est possible, toutefois, de signaler au moins trois systèmes de réglage fonctionnant tous par l'action de monoamines : noradrénaline, 5-hydroxytryptamine et dopamine.

- Le système *dopaminergique* est situé au niveau du noyau arqué de l'hypothalamus dans la région tubéro-infundibulaire. Il semble moduler le passage des hormones hypothalamiques vers le système porte hypothalamohypophysaire.
- Le système *noradrénergique* est situé dans la région pontique du mésencéphale. Les fibres des neurones sécrétoires se terminent dans l'hypothalamus.

- Le système sérotoninergique a une distribution semblable et semble agir au niveau hypothalamique en contrôlant le fonctionnement des neurones sécrétoires mais également le passage des neuro-hormones.

C'est surtout dans le fonctionnement du cycle œstrien des animaux qu'on connaît le mieux le rôle de ces différents systèmes qui constituent un véritable « homéostat ».

■ La « commande manuelle » est essentielle car, au contraire de la commande automatique qui vise à maintenir la constance du taux d'hormones, elle permet à l'organisme de s'adapter aux variations du milieu selon les besoins. Cette commande « manuelle » provoque de grandes variations dans le taux des hormones. Le principal responsable de cette commande est le cerveau ; on connaît, par exemple le rôle fondamental des stimuli extérieurs dans le déclenchement de l'ovulation de certains animaux.

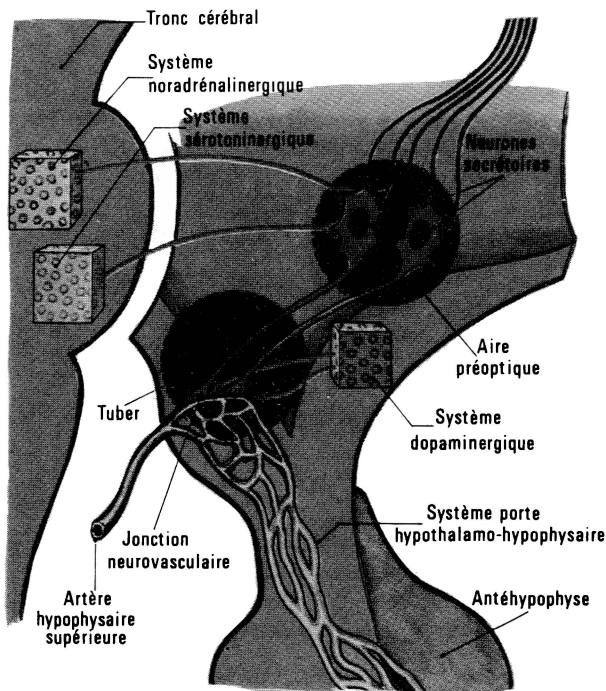


FIG. 3. – Contrôle aminergique des sécrétions gonadotropes.

2° Les régulations endocriniennes essentiellement autonomes

Il n'est pas dans l'organisme de système de régulation parfaitement autonome, et le système nerveux intervient pratiquement toujours. Toutefois, dans les régulations endocriniennes, l'essentiel n'est pas constamment de

maintenir un équilibre ou de déclencher des conséquences à plus ou moins long terme mais *d'agir de façon urgente* car la vie en dépend. Ainsi les régulations métaboliques doivent-elles être presque instantanées et on comprend pourquoi c'est le substrat qui joue dans ces cas le rôle de régulateur : glucose, sodium, eau. La pression artérielle est également soumise à un système d'adaptation rapide. D'autres régulations sont moins instantanées et répondent à des phénomènes locaux ou régionaux comme la digestion par exemple.

IV. – COMMENT LES HORMONES AGISSENT-ELLES ?

Le mode d'action des hormones (fig. 4) n'est pas encore parfaitement connu mais deux modèles au moins permettent d'approcher le problème :

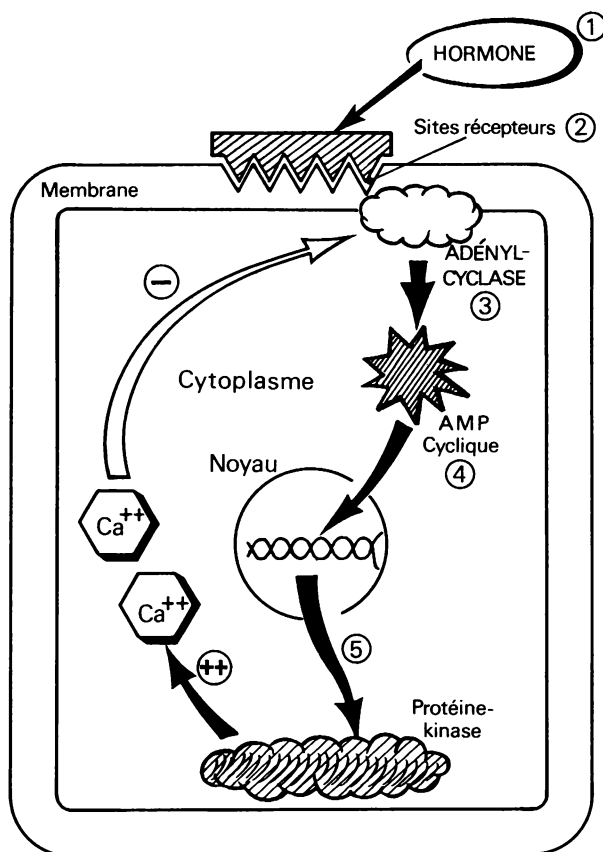


FIG. 4 a). – Mode d'action d'une hormone protéique.

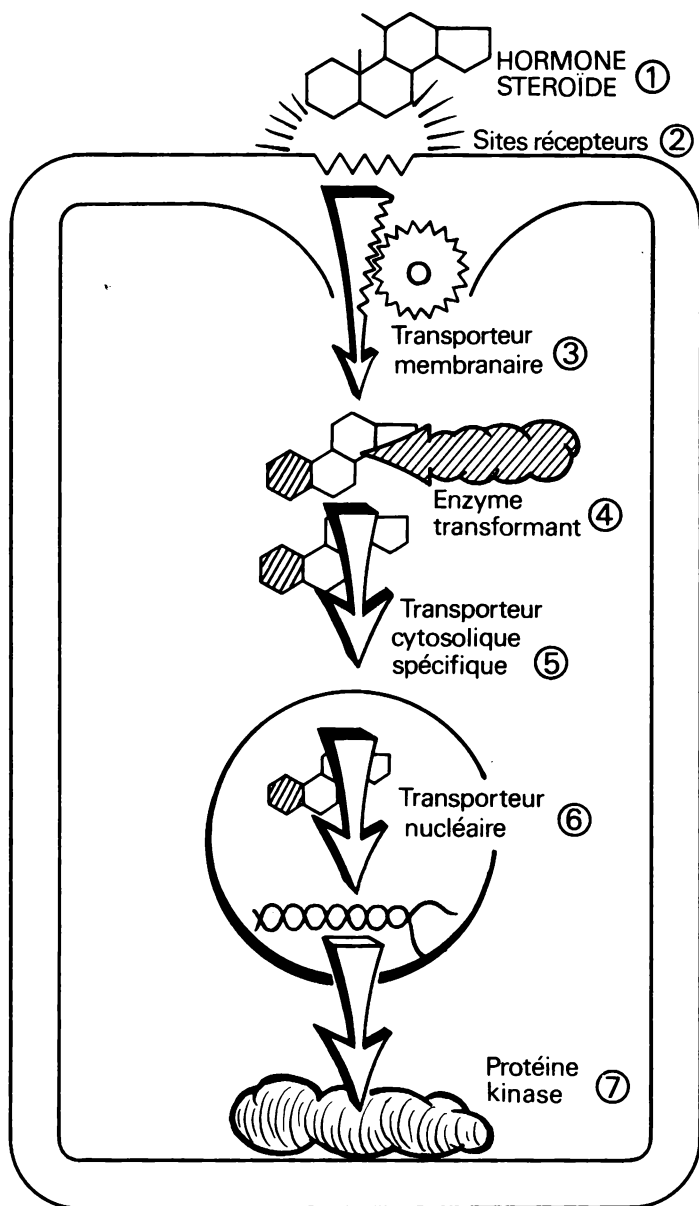


FIG. 4 b). – Mode d'action d'une hormone stéroïde sur la cellule réceptrice.

Tableau III – Régulations métaboliques autonomes.

Régulation	Hormones	Effets
<i>Glycémie</i>	Insuline Glucagon Adrénaline STH Cortisol	--- ++ ++ + +
<i>Équilibre hydrique</i>	ADH Cortisol Aldostérone par action sur Na ⁺	Rétention d'eau Diurèse ou rétention Rétention
<i>Na⁺</i>	Aldostérone Cortisol	Rétention, variable suivant la dose
<i>K⁺</i>	Aldostérone	Fuite K ⁺ urinaire échanges Na ⁺ – K ⁺
<i>Pression artérielle</i>	Adrénaline Noradrénaline Rénine Aldostérone, cortisol par action sur Na ⁺	++ +++ ++ +
<i>Digestion</i>	Gastrine Cholécystokinine	Mouvements gastriques ↗ Sécrétion acide gastrique ↗ Sécrétion et mouvements de la vésicule ↗
<i>Hématopoïèse</i>	Érythropoïétine Androgènes	↗ érythropoïèse

■ **Hormones protéiques et modes d'action sur les membranes cellulaires : le système de l'AMP cyclique (fig.4 a).**

Les hormones protéiques ne peuvent pénétrer à l'intérieur des cellules, elles se fixent sur la membrane au niveau de sites récepteurs spécifiques.

Ainsi est déclenchée une réaction en chaîne passant par les étapes suivantes :

- activation d'une adényl-cyclase dans la membrane cellulaire ;
- sous cette influence formation d'AMPc, qui liée à une sous-unité protéique régulatrice, agit pour déclencher la synthèse d'une protéine enzymatique ;
- dans ce modèle le Ca⁺⁺ intervient de façon majeure car il est libéré sous l'influence de l'AMPc dans le cytosol. Il favorise la synthèse de protéines-kinases et freine la synthèse de l'AMPc (rétro contrôle).

En fait, si ce mode d'action reste valable pour la plupart des hormones protéiques il faut remarquer que :

- ce n'est peut-être pas leur seul mode d'action ;

- elles n'agissent pas toutes de la même façon, car certaines freinent et d'autres stimulent l'adényl-cyclase sur les mêmes cellules et, de plus, une même hormone peut stimuler l'adényl-cyclase sur telle cellule et la freiner sur une autre !
- les hormones protéiques ne sont pas les seules à agir sur le système adényl-cyclase-AMPC : les amines agissent pour beaucoup de la même manière.

■ **Hormones stéroïdes et action intracellulaire.** L'hormone pénètre activement à travers la membrane cellulaire dans laquelle elle est prise en charge par un transporteur. Cette partie du destin de l'hormone est encore mystérieuse (fig. 4 b).

Dans le cytoplasme l'hormone se lie à une protéine de transport qui lui est spécifique. Elle change alors semble-t-il de structure et est transportée vers le noyau de la cellule. Au niveau du noyau elle agit sur un ou plusieurs segments de la chaîne de synthèse de l'ADN (plutôt sur le segment dé-répresseur que sur le segment opérateur).

Le prototype d'hormone agissant de cette façon est le 17 β -œstradiol.

■ **Notion de rapidité, de durée, d'action. Le terrain et son importance.** Il est clair que le système d'amplification des réactions enzymatiques que réalise un axe endocrinien (comme l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien) comporte une inertie importante.

Ainsi, la TRH a une demi-vie de quatre minutes. Elle agit instantanément sur les cellules de l'antéhypophyse qui sécrètent la TSH. Celle-ci agit dès lors sur les cellules de la glande thyroïde pendant plusieurs heures et déclenche la sécrétion de thyroxine et de tri-iodothyronine. La thyroxine a une demi-vie de quatre à six jours et sa durée d'action, compte tenu du métabolisme intracellulaire dans les tissus cibles, est plus prolongée de l'ordre de 8 jours.

En ce qui concerne le contrôle du taux hormonal, le rétrocontrôle s'exerce de façon également prolongée ; ainsi l'administration d'hormones thyroïdiennes freine la sécrétion de TRH pendant plusieurs jours.

Pratiquement, tous les axes endocriniens sont ainsi des systèmes lents dont on conçoit la nécessité de connaître la dynamique en pathologie et en thérapeutique.

Il est évident aussi, qu'un dérèglement de systèmes aussi complexes et précis ne se produit pas sous l'effet de n'importe quelle circonstance. De plus une même circonstance ne déclenche pas un dérèglement endocrinien constant et identique : ainsi l'administration d'iode peut déclencher suivant les cas une hyperthyroïdie ou une hypothyroïdie et ceci sur un terrain prédisposé probablement génétiquement.

A l'inverse, les *régulations autonomes*, comme nous l'avons vu, sont d'une plus grande rapidité car les quantités d'eau, de sodium, de glucose, etc., doivent être maintenues constantes sous peine de complications vitales à court terme.

Tableau IV - Principales hormones.

Lieu de sécrétion	Abréviation	Dénomination française	Découverte	Purification	Structure connue	Nature chimique	Emploi clinique
<i>Hypothalamus</i>	CRF FSH - RH GH - RF ou STH - RF SRIF LRH MIF	Facteur libérant ACTH	1958	1959		Polypeptide	-
		Hormone libérant FSH	1964	1966		-	-
		Facteur libérant STH	1959	1965		-	-
		Somatostatine	1968	1970	1971		oui
		Hormone libérant LH	1960	1961	1971	-	oui
		Facteur inhibant la mélanos-timuline	1966	1966	1971	-	-
	MRF PIF PRF TRH	Facteur libérant la mélanos-timuline	1965	1966		-	-
		Facteur inhibant la prolactine	1963			-	-
		Facteur libérant la prolactine	1969			-	-
		Hormone libérant TSH (thyro-libérine)	1972		1972	-	oui
	ADH Ocytocine	Hormone antidiurétique	1895	1954	1954	-	oui
		Ocytocine	1901	1954	1954	-	oui
<i>Antéhypophyse</i>	ACTH FSH LH PRL STH ou GH TSH	Hormone adrénocorticotrope	1924	1948	1956	Petite protéine	oui
		Hormone folliculo-stimulante	1926	1931		-	oui
		Hormone lutéinisante	1926	1940		-	oui
		Prolactine	1929	1933	1973	-	-
		Hormone somatotrope ou hor-mone de croissance	1921	1948	1973	-	oui
		Hormone thyroïdote	1922	1948		-	oui

Tableau IV (suite).

<i>Thyroïde</i>	TCT ou CT T4 T3	Thyrocalcitonine ou calcitonine Thyroxine triiodothyronine	1965 1895 1951	1965 1915 1952	1966 1926 1953	Petite protéine Amine –	oui oui oui
<i>Cortico-surrénale</i>	Cortisol Aldostérone Androgènes (dont DHA)	Cortisol Aldostérone Déhydroépiandrostérone	1935 1934 1935	1938 1952 1939	1940 1953 1942	Séroïde Séroïde Séroïde	oui oui –
<i>Gonades</i>	Œstrogènes Progestérone Testostérone	Œstrogènes Progestérone Testostérone	1925 1925 1889	1929 1934 1931	1931 1934 1935	Séroïde Séroïde Séroïde	oui oui oui
<i>Parathyroïdes</i>	PTH	Parthromone	1925	1959	1968	Petite protéine	oui
<i>Médullo-surrénale et nerfs</i>	Adrénaline Noradrénaline	Adrénaline Noradrénaline	1895 1948	1897 1904	1901 1904	Amine Amine	oui oui
<i>Pancréas endocrine</i> – Cellules α – Cellules β	Glucagon Insuline	Glucagon Insuline	1930 1889	1953 1926	1957 1953	Petite protéine Petite protéine	oui oui
<i>Intestin</i>	Cholécystokinine Sécrétine	Cholécystokinine Sécrétine	1928 1902	1962 1961	1964	Polypeptide Polypeptide	– oui
<i>Estomac</i>	Gastrine	Gastrine	1902	1964	1964	Polypeptide	–
<i>Rein</i>	Érythropoïétine Rénine, angiotensine 25-OH- cholécalférol	Érythropoïétine Rénine, angiotensine 25 hydroxycholécalférol	1906 1939 1967	1959 1955 1971	1966 1971	Protéine Polypeptide Stérol	– oui oui

Tableau V- Dénomination anglaise des hormones.

Lieu de sécrétion	Abréviation	Dénomination anglaise
<i>Hypothalamus</i>	CRF FSH – RH GH – RF ou STH SRIF LRH MIF MRF PIF PRF TRH ADH Ocytocine	Corticotropin releasing factor FSH – releasing hormone Growth hormone releasing factor Somatotropin release inhibiting factor Luteotropin releasing hormone Melanocyte stimulating hormone inhibiting factor Melanocyte stimulating hormone releasing factor prolactin inhibiting factor Prolactin releasing factor Thyrotropin releasing hormone Antidiuretic hormone (vasopressin) Oxytocin
<i>Anthéhypophyse</i>	ACTH FSH LH PRL β LPH STH ou GH TSH	Adrenal corticotropin hormone Follicle stimulating hormone Luteinizing hormone Prolactin β Lipotropic hormone Somatotropin hormone or growth hormone Thyroid stimulating hormone
<i>Thyroïde</i>	TCT ou CT T4 T3	Thyrocalcitonin or calcitonin Thyroxine Triiodothyronine
<i>Cortico-surrénale</i>	Cortisol Aldostérone Androgènes (dont DHA)	Cortisol Aldostérone Dehydroepiandrosterone
<i>Gonades</i>	Œstrogènes Progestérone Testostérone	Estrogens Progesterone Testosterone
<i>Parathyroïdes</i>	PTH	Parathyroid hormone
<i>Médullo-surrénale et nerfs</i>	Adrénaline Noradrénaline	Epinephrine Norepinephrine
<i>Pancréas endocrine</i> – Cellules α – Cellules β	Glucagon Insuline	Glucagon Insulin

Tableau V – Dénomination anglaise des hormones (suite).

Lieu de sécrétion	Abréviation	Dénomination anglaise
<i>Intestin</i>	Cholecystokinine Sécrétine	Cholecystokinin Secretin
<i>Estomac</i>	Gastrine	Gastrin
<i>Rein</i>	Erythropoïétine Rénine, angiotensine 25-OH cholecalciférol	Erythropoïetin Renin, angiotensin 25-hydroxycholecalciferol

2

L'HYPOTHALAMUS ET LES RÉGULATIONS HORMONALES

L'hypothalamus peut être considéré comme un véritable carrefour endocrinien. Il synthétise, en effet, un nombre important de neuro-hormones qui peuvent stimuler ou freiner les sécrétions de l'antéhypophyse. Il sécrète aussi l'hormone antidiurétique.

Situé entre le cortex et les circuits neuronaux sous-corticaux d'une part et l'hypophyse d'autre part, l'hypothalamus possède une individualité anatomo-physiologique très particulière.

I. – STRUCTURES ANATOMO-PHYSIOLOGIQUES DE L'HYPOTHALAMUS

1° Les cellules neuro-sécrétoires

Les cellules neuro-sécrétoires sont disposées d'une façon systématisée et bien qu'on n'en connaisse pas toujours la localisation exacte, les corps cellulaires semblent groupés en noyaux (par exemple : les noyaux supra-optique et paraventriculaire, contrôlant la sécrétion de l'hormone antidiurétique, dont les axones descendent vers la tige pituitaire et la post-hypophyse).

L'éminence médiane, la partie ventrale de l'hypothalamus et la zone prémillaire se partagent les neurones sécrétant les hormones hypophysiotropes commandant les sécrétions de FSH-LH, TSH, STH, ACTH-MSH et prolactine. Ces parties de l'hypothalamus sont très proches des capillaires du système vasculaire porte hypothalamo-hypophysaire.

2° Le système vasculaire hypothalamo-antéhypophysaire

Il s'agit d'un système veineux situé entre deux plexus capillaires : le plexus hypothalamo-infundibulaire dans lequel se déversent les neuro-hormones est

drainé par de petites veinules vers un autre système capillaire situé dans l'anté-hypophyse.

L'entrée du système capillaire hypothalamique est très particulière. Les capillaires sont bordés de cellules endothéliales larges qui laissent passer les neuro-hormones de façon variable : la commande de ce passage semble être dévolue aux neurones dopaminergiques qui ouvriraient ou fermeraient les « pores endothéliaux ».

II. – LES NEUROHORMONES

Elles ne sont pas toutes encore parfaitement connues mais certaines d'entre elles ont déjà été synthétisées. Elles peuvent freiner ou stimuler la sécrétion des stimulines antéhypophysaires.

1° Les neurohormones stimulantes :

TRH, LRH, RH, CRF, PRF.

■ La TRH (*thyrotropin releasing hormone*).

La TRH est un tripeptide dont la structure chimique est PYROGLU-HIS-PRO amide. Injectée à petite dose (de 200 à 500 micro-g par voie i.v.) la TRH provoque une sécrétion rapide et maximale, en 20 minutes de TSH dont les valeurs passent de 0 à 3 μ U/ml à 8 à 20 μ U/ml environ (voir TRH, p. 535).

La TRH stimule d'ailleurs également la sécrétion de prolactine chez l'homme.

En pratique, le test à la TRH est utile pour apprécier les réserves hypophysaires, pour diagnostiquer l'hyperthyroïdie et l'insuffisance antéhypophysaire en TSH.

■ La LRH (*luteotropin releasing hormone*).

La LRH est un décapeptide dont la structure chimique est également connue (Schally) : PYROGLU-HIS-TRP-SER-TYR-GLY-LEU-ARG-PRO-GLY amide.

La LRH injectée à la dose de 100 μ g par voie i.v. entraîne une sécrétion rapide et maximale en 20 minutes de LH dont les valeurs passent de 5 à 30 μ U/ml. Elle stimule également la sécrétion de FSH mais la réponse n'est pas synchrone à celle de LH.

On connaît mieux la manière dont une seule hormone telle que la LRH peut moduler au cours du cycle menstruel les sécrétions de FSH et LH.

Dans des conditions pathologiques comportant une aménorrhée primaire et une anosmie (par agénésie du bulbe olfactif) on a pu mettre en évidence que le défaut était hypothalamique puisque l'injection i.v. de LRH fait réapparaître la sécrétion de FSH et LH et la stimulation gonadique.

La LRH est une des hormones dont la découverte a le plus fait progresser la neuro-endocrinologie.

Elle est employée dans de nombreux tests de stimulation hypophysaire afin de situer l'origine de certains impubérismes, d'insuffisances gonadiques, etc.

■ Les autres neurohormones stimulantes.

Bien que des recherches acharnées se poursuivent depuis plusieurs années, à grand renfort d'hypothalamus de mouton, il n'a pas encore été possible

d'isoler chimiquement les autres neurohormones stimulantes dont un certain nombre d'arguments font suspecter l'existence.

– *Le CRF (corticotropin releasing factor).*

Schally et Guillemin ont isolé deux polypeptides dénommés alpha et bêta CRF dont la structure n'est pas encore connue. A cela, il faut ajouter que la lysine vasopressine a une activité CRF importante.

– *La GRH (growth hormone releasing hormone).*

Il n'y a jusqu'à présent aucune preuve de l'existence d'une GRH mais les travaux de Willcer et coll. semblent assez probants pour continuer à la rechercher.

Toutefois le contrôle de la sécrétion de la somathormone est différent suivant les espèces animales étudiées.

– *Le PRF (prolactin releasing factor).*

Sa réalité est discutée. Plusieurs auteurs semblent avoir montré l'existence d'un PRF dans la zone de l'éminence médiane et l'hypothalamus (proche de celle sécrétant la TRH).

2° Les neurohormones inhibitrices :

SRIF, PIF, MIF.

■ La somatostatine ou SRIF (somatotropin release inhibiting factor).

Le SRIF est un décapeptique : H-ALA-GLY CYS-LYS-ASN-PHE-PHE-TRP-LYS-THR PHE-THR-SER-CYS-OH.

Ce facteur inhibe la sécrétion de STH quel que soit le stimulus (hypoglycémie, arginine, l-dopa).

De plus, il diminue la sécrétion de FSH et de TSH induites normalement par TRH. Enfin, les actions extrahypophysaires de la somatostatine sont considérables, puisque celle-ci agit au niveau du pancréas endocrine pour bloquer la sécrétion de l'insuline et du glucagon ainsi que la sécrétion de gastrine.

Par contre, la somatostatine ne modifie pas la sécrétion d'ACTH, LH et prolactine. Son utilisation thérapeutique est limitée par sa courte durée d'action par voie i.v. ; bien qu'elle inhibe la sécrétion de STH dans l'acromégalie, son intérêt est encore plus théorique que pratique.

■ Le PIF (prolactin inhibiting factor).

Le PIF existe probablement bien qu'on n'ait pu encore l'isoler chimiquement. Il inhibe normalement la sécrétion de prolactine et tout blocage de l'hypothalamus (bloquant donc le PIF) provoque une sécrétion importante de la prolactine. Il s'agit probablement de la dopamine.

■ Le MIF (melanocyte hormone inhibiting factor).

L'existence d'un MIF est plus que probable. Certains auteurs ont isolé un tripeptide (H-PRO-LEU-GLY-NH₂) à action MIF et d'autres un pentapeptide H-CYS-TYR-ILEU-GLN-ASN-CYS-OH dont l'action serait encore plus puissante.

C'est l'hypersécrétion de ce MIF qui serait responsable du vitiligo observé parfois dans la maladie d'Addison et la maladie de Basedow.

III. – LE CONTROLE DE LA SÉCRÉTION DES NEURO-HORMONES

1° Le rôle des systèmes aminergiques

Dans l'ensemble, nous avons vu qu'il existe trois systèmes neuronaux dont le fonctionnement est réglé par la noradrénaline, la dopamine et la sérotonine.

Peu de clarté encore mais des travaux expérimentaux et cliniques affirment le rôle de ces structures :

- La TRH est stimulée par la noradrénaline et la dopamine. Ainsi l'administration de L-dopa provoque une augmentation de la synthèse de TRH. La chlorpromazine (*Largactil*) et la réserpine diminuent au contraire la synthèse de TRH.
- La STH et l'ACTH sont freinées par l'administration de sulpiride (*Dogmatil*) et de cyproheptadine (*Périactine**). Cet effet se produit probablement en inhibant les systèmes sérotoninergiques qui contrôlent la synthèse de CRF et GRF.
- La *prolactine* est stimulée lorsqu'on bloque le facteur inhibiteur qui est sous la dépendance du système dopaminergique (voir p. 42).

2° Le point d'impact du rétrocontrôle

- Un certain nombre d'impacts sont *hypothalamiques*. Cela est probable pour les stéroïdes surrénaliens (cortisol) qui contrôlent le CRF. A ces rétrocontrôles « longs » s'ajoutent probablement des rétrocontrôles « courts » : hypophyso-hypothalamiques.
- D'autres points d'impact du rétrocontrôle sont *hypophysaires* et par exemple la T4 et surtout la T3 freinent la sécrétion de TSH ainsi que la TRH reste normale ou élevée et ne peut plus agir sur l'hypophyse bloquée.

3

L'ANTÉHYPOPHYSE (ou ADÉNOHYPOPHYSE)

INTRODUCTION

L'antéhypophyse, située dans la selle turcique du sphénoïde, est le véritable « chef d'orchestre » du système endocrinien. Elle sécrète, en effet, au moins sept hormones importantes :

Les unes agissent sur des glandes endocrines :

- Hormone thyroïdienne (TSH) agissant sur la thyroïde.
- Hormone corticotrope (ACTH) agissant sur la cortico-surrénale.
- Hormones gonadotropes : hormone folliculo-stimulante (FSH) et hormone lutéotrophique (LH) ou de stimulation du tissu interstitiel (I.C.S.H.) qui agissent respectivement sur la croissance du tissu germinale (lignée spermatogénique et follicules de De Graaf) et sur le tissu interstitiel de la gonade.

Les autres agissent sur des tissus :

- Hormone somatotrope (STH) ou hormone de croissance.
- β LPH
- Prolactine.

Ces hormones sont sécrétées par des cellules différenciées de l'antéhypophyse.

Finalement, l'antéhypophyse apparaît comme un engrenage de démultiplication entre les structures « hautes » cortico-diencéphaliques qui la commandent et les glandes ou tissus-cibles périphériques sur lesquels elle agit (thyroïde, corticosurrénale, gonades, cartilages de croissance, glande mammaire).

A. – HORMONES ANTÉHYPOPHYSAIRES

I. – LA TSH (HORMONE THYRÉOSTIMULANTE)

1° *Nature*

La TSH est une glycoprotéine formée de deux chaînes :

- La chaîne *alpha* comporte 96 acides aminés. Son poids moléculaire est de 14.700. La séquence de cette chaîne est pratiquement identique à celle du γ -LH, γ -FSH et γ -HCG.
 - La chaîne *bêta* est formée de 110 acides aminés. Son poids moléculaire est de 15.600. Elle possède la spécificité immunologique hormonale.
- Les deux chaînes sont unies par des ponts disulfure.

2° *Sécrétion*

– La TSH est sécrétée au niveau des cellules spécialisées (classiques basophiles, comme l'ACTH).

Le taux de sécrétion n'est pas encore connu. La demi-vie plasmatique est de 30 minutes environ.

– Les taux plasmatiques sont :

- chez l'adulte : de 2 μ UI/ml environ,
- chez l'enfant : (idem),
- chez le sujet âgé : 5 μ UI/ml.

– La *régulation de la sécrétion* est assurée par la TRH (Thyrotropin Releasing Hormone). Le principal stimulus de la sécrétion est la baisse du taux des hormones thyroïdiennes circulantes ; d'autres facteurs, en particulier nerveux, sont susceptibles de stimuler la sécrétion de TSH, par l'intermédiaire de la TRH.

3° *Actions de la TSH*

La glande-cible est uniquement la thyroïde, et plus précisément les cellules des vésicules thyroïdiennes qui synthétisent et sécrètent les hormones thyroïdiennes : la TSH stimule la captation de l'iode, le couplage avec les iodotyrosines et la sécrétion des hormones. La TSH est également un facteur de croissance de la thyroïde.

II. – L'ACTH (HORMONE CORTICOSTIMULANTE)

1° *Nature*

L'ACTH est sécrétée par des cellules spécialisées de la région antérieure de l'antéhypophyse.

Il existe un précurseur à la molécule d'ACTH appelée « big ACTH ». Cette volumineuse protéine est similaire à d'autres précurseurs hormonaux qui donnent naissance ensuite à la TSH, la FSH et l'insuline.

La « Big-ACTH » n'a pas d'activité biologique. Il existe d'ailleurs dans l'antéhypophyse d'autres molécules de poids moléculaire élevé (31.000, 23.000, 13.000) qui prennent part à la synthèse d'ACTH.

L'ACTH elle-même est faite de 39 acides aminés et a un poids moléculaire de 4567. Les propriétés biologiques dépendent de la séquence 1-24, les propriétés cortico-stimulantes de la séquence 5-10. Les propriétés immunologiques et la spécificité d'espèce sont assurées par la séquence terminale.

2° *Sécrétion*

- *Sécrétée par des cellules spécialisées* (classiquement basophiles). La quantité par 24 heures est variable. La demi-vie de l'hormone est très brève, environ 10 minutes.
- *Les taux plasmatiques* suivent un rythme circadien :
 - maximum dans la 2^e partie de la nuit : 20 pg/ml,
 - minimum le soir à 18 h : 10 pg/ml.
- *La régulation de la sécrétion* est assurée par un facteur hypothalamique (Corticotropin Releasing Factor ou CRF) dont le stimulus essentiel est la baisse du cortisol plasmatique.

D'autres facteurs, nerveux surtout (stress, émotions, etc.) sont capables d'induire la sécrétion d'ACTH.

3° *Actions de l'ACTH*

■ **Les actions surrénaliennes** sont les actions essentielles de l'ACTH. L'injection d'ACTH provoque une synthèse accélérée et une sécrétion rapide des hormones corticosurrénaliennes : essentiellement les glucocorticoïdes ; à un moindre degré les androgènes ; accessoirement les minéralocorticoïdes.

Il semble que l'ACTH agisse au niveau de la transformation du cholestérol en Δ , prégnénolone, c'est-à-dire à une étape commune à la synthèse de toutes les hormones corticosurrénaliennes.

■ **Le mécanisme d'action sur la corticosurrénale** n'est pas connu, mais il semble que l'ACTH agisse essentiellement sur la membrane de la cellule en suscitant l'apparition d'intermédiaires chimiques, dont l'adényl-cyclase, qui seraient les véritables inducteurs de la stéroïdogénèse (au double niveau des protéines cellulaires et des chaînes d'oxydo-réduction).

On comprend encore mal certaines actions de l'ACTH, dont le rôle « trophique » et le rôle dépléteur en acide ascorbique.

- **Les deux actions extra-surrénaliennes** les plus importantes sont :
- La mobilisation des graisses extra-surrénaliennes et la lipolyse.
 - L'action mélanotrope, plus évidente il est vrai chez certains batraciens et poissons que chez l'homme.

III. - HORMONE MELANO-STIMULANTE, β -LIPOTROPINE, ENDORPHINES ET ENKÉPHALINES

1° *L'hormone mélano-stimulante (M.S.H.)*

Alors que cette hormone a été isolée à l'état pur chez les amphibiens et les reptiles sous deux formes (α -MSH et β -MSH), des travaux récents ont permis de conclure à l'absence d'une telle hormone chez l'homme.

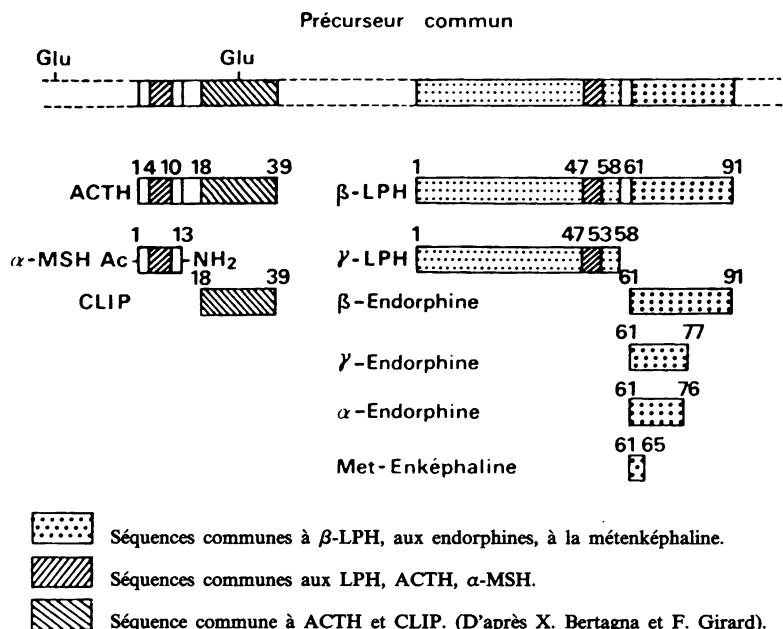


FIG. 5. - Peptides de la famille corticolipotrope.

2° La β-lipotropine (β-LPH)

D'abord isolée par Li en 1964, cette molécule a été purifiée en 1976. Elle comporte 91 acides aminés et a un poids moléculaire de 11.700. La β-LPH existe à un taux élevé au cours de la maladie d'Addison, et bien qu'elle ne possède que peu de propriétés mélanostimulantes par elle-même, il est probable qu'il s'agit d'une prohormone qui est capable de libérer les peptides stimulant la pigmentation.

La β-LPH est également une prohormone pour un certain nombre d'endorphines et d'enképhalines.

3° Agonistes de la morphine : enképhalines et endorphines

L'action des opiacés sur le système nerveux central s'effectue par liaison stéréospécifique avec des récepteurs spécialisés des cellules nerveuses. En 1973 furent isolés des peptides agonistes de la morphine, capables de se fixer sur ces récepteurs et dont l'action est inhibée par les antagonistes de la morphine telle que la naloxone. Deux peptides, de faibles poids moléculaire (pentapeptides) furent appelés *enképhalines*, tandis que le troisième, identique à la séquence 61-91 de la β-LPH fut appelé *endorphine*.

Il semble actuellement clair qu'il existe une grosse molécule qui serait le précurseur commun de l'ACTH, de la β -LPH et des *endorphines*.

IV. – LES HORMONES GONADOTROPES

FSH (Follicle Stimulating Hormone) et LH (Luteinizing Hormone) encore nommée ICSH (Interstitial Cell Stimulating Hormone) sont les deux hormones gonadotropes indispensables à la régulation du fonctionnement gonadique.

A. – FSH

1° Nature

L'hormone folliculo-stimulante est une glycoprotéine de 210 acides aminés dont le poids moléculaire est de 31000 daltons, elle est formée de deux sous unités alpha et bêta ayant un PM de 15000 daltons environ chacune. La sous unité alpha est quasi commune pour FSH, LH, HCG et TSH ; c'est la sous-unité bêta qui donne la spécificité de l'hormone. Les sous-unités alpha et bêta sont reliées par des ponts disulfure, elles confèrent une structure quaternaire à l'hormone.

FSH contient des hydrates de carbone (27 %) et de l'acide sialique indispensables à son action *in vivo*.

2° Mode d'action

FSH se lie à un récepteur spécifique, ce qui entraîne une stimulation de l'adénylate cyclase, une accumulation d'AMP cyclique, une stimulation de la protéine kinase qui catalyse la phosphorylation de certaines protéines. Il y a en fin de compte une synthèse protéique caractéristique de l'effet hormonal. Il existe des récepteurs de FSH au niveau des cellules de la granulosa de l'ovaire et sur les cellules de Sertoli du testicule.

3° Sécrétion

La FSH est sécrétée à partir de la puberté par des cellules hypophysaires qui semblent aussi responsables de la sécrétion de LH.

Cette sécrétion est pulsatile avec un rythme horaire proche de celui de la LHRH, qui est elle-même indispensable à la sécrétion de FSH.

Chez la femme à ces variations horaires « haute fréquence » s'ajoutent des variations « basse fréquence » au cours du cycle menstruel. En phase folliculaire précoce la FSH s'élève pour rester en plateau jusqu'à un pic ovulatoire de FSH (non indispensable à l'ovulation), puis la FSH baisse pour rester en plateau à un niveau plus bas que celui de la phase folliculaire jusqu'à la menstruation.

La régulation de la sécrétion de FSH est due en partie à un rétrocontrôle négatif de l'oestradiol potentialisé par la progestérone. Il existe très probablement aussi un rétrocontrôle négatif prédominant dû à un peptide ovarien l'inhibine.

Chez l'homme, l'inhibine existe aussi, sécrétée par les cellules de Sertoli.

4° Action de FSH

■ **Chez la femme** en synergie avec l'oestradiol la FSH a trois effets principaux :

- elle fait apparaître des récepteurs de LH sur les cellules de la thèque de l'ovaire,
- elle stimule la synthèse d'aromatase par les cellules de la granulosa,
- elle est probablement responsable de la synthèse d'inhibine.

■ **Chez l'homme** FSH agit principalement sur les cellules de Sertoli et peut-être sur les cellules germinales,

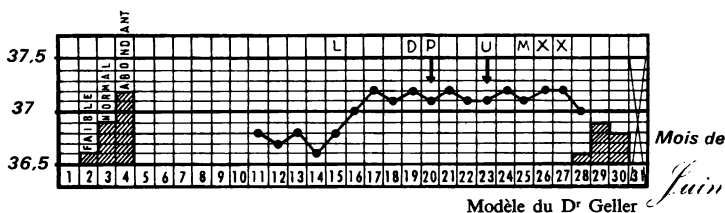
- elle provoque la synthèse d'ABP qui permet la concentration in situ de testostérone,
- elle est responsable de la synthèse d'inhibine.

B.-LH

1° Nature

L'hormone lutéinisante est aussi une glycoprotéine de 204 acides aminés dont le poids moléculaire est de 29 000 daltons, elle est aussi formée de deux sous unités alpha (commune avec FSH, HCG et TSH) et bêta. Elle contient 21 % d'hydrates de carbone et de l'acide sialique.

FSH et LH diffèrent par leur sous unité bêta mais aussi par leur composition qualitative et quantitative en hydrates de carbone et par la teneur en acide sialique.



Modèle du Dr Geller

Mois de Juin

1° Prendre la température rectale le matin au réveil, avant de se lever, tous les jours à la même heure, même pendant les règles, jusqu'à la prochaine consultation.

2° Noter la température sur le graphique, à la date correspondante, comme indiqué sur l'exemple ci-dessous.

3° Marquer les règles à leur date, comme ci-dessous, par des colonnes d'autant plus hautes que le saignement est plus abondant. De même pour tout saignement.

4° Indiquer par une flèche le jour du recueil des urines (U) ainsi que les jours où on aura pratiqué des piqûres (P). Indiquer éventuellement, à la date où ont les aura observées, les douleurs (D), les pertes blanches (L), les migraines (M), la congestion des seins (X).

FIG. 6. – Courbe thermique

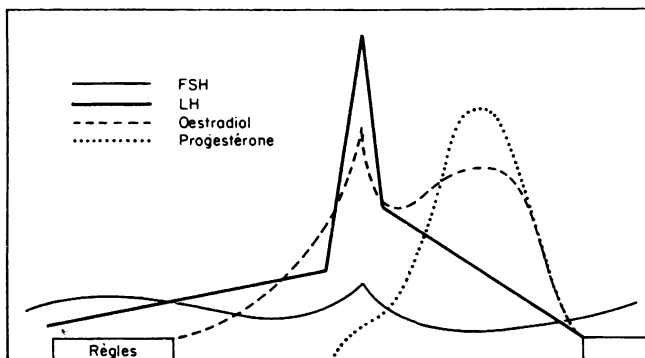


FIG. 7 - Variations des gonadotrophines hypophysaires et des stéroïdes ovariens plasmatiques au cours du cycle menstruel.

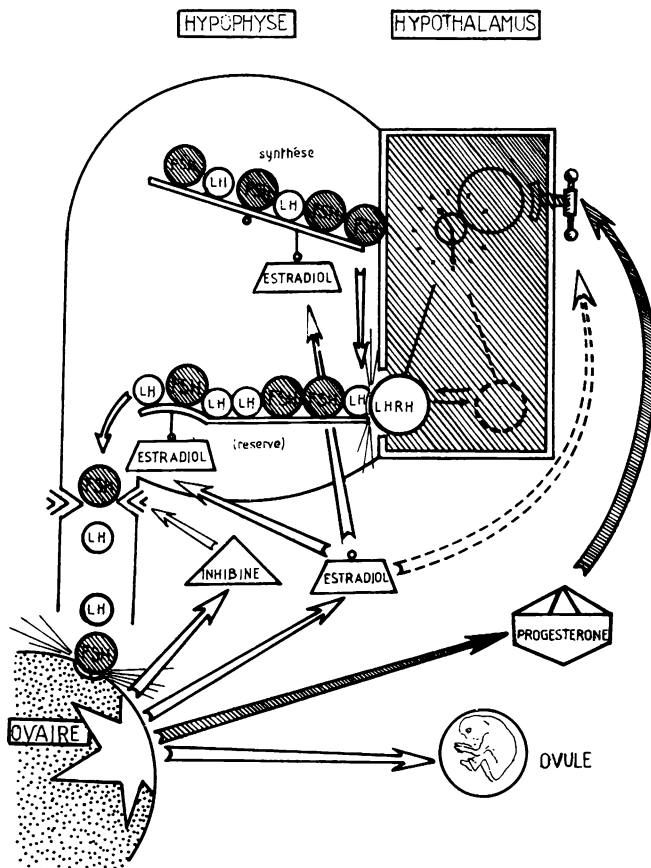


FIG. 8 - Régulation des sécrétions hormonales au cours du cycle menstruel.
La nouvelle presse médicale, 1981, 10, 3561, 3564.

2° Mode d'action

L'action de LH passe par le même schéma que FSH avec stimulation du système adényl cyclase et synthèse protéique.

Il existe des récepteurs de LH au niveau des cellules de la thèque et du corps jaune, leur taux variant avec la phase du cycle menstruel. Au niveau testiculaire les récepteurs se trouvent surtout au niveau des cellules de Leydig.

3° Sécrétion

La LH est sécrétée par des cellules hypophysaires. Cette sécrétion est sous la dépendance de la LHRH. Celle-ci est sécrétée de façon pulsatile par l'hypothalamus dans le système porte hypophysaire ; le caractère pulsatile de la sécrétion de LHRH est indispensable à la sécrétion de LH (et de FSH) et imprime à la sécrétion de LH un caractère pulsatile horaire.

■ **Chez la femme** le taux de LH varie aussi au cours du cycle menstruel. LH s'élève (un peu après FSH) au début de la phase folliculaire jusqu'à l'ovulation qui est déclenchée par un brusque pic de LH puis LH baisse jusqu'à des taux inférieurs à ceux de la phase folliculaire pour s'effondrer avant les règles. La régulation de la sécrétion de LH est due à l'œstradiol par un système de rétrocontrôle négatif et positif en grande partie hypophysaire.

Le rétrocontrôle positif se produisant pour des doses supérieures d'œstradiol et passe par la synthèse de récepteurs de la LHRH sur les cellules hypophysaires (d'où un délai d'action).

Le rétrocontrôle négatif apparaît pour des doses moindres et est immédiat.

La progestérone exerce aussi un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de LH. Le point d'impact de ce rétrocontrôle est probablement hypothalamique.

■ **Chez l'homme** la testostérone exerce un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de LH. On ne sait pas si elle agit directement ou après aromatisation en œstrogènes.

4° Action de LH

■ Chez la femme

- LH stimule la stéroïdogénèse des cellules de la thèque permettant ainsi la sécrétion d'androgènes qui seront aromatisés en œstrogènes.
- le pic de LH déclenche l'ovulation,
- la LH stimule la production de progestérone par le corps jaune.

■ **Chez l'homme** LH est responsable de la production de testostérone par les cellules de Leydig.

V. – LA STH (SOMATHORMONE OU HORMONE SOMATOTROPE)

1° Nature

L'hormone somatotrope est une protéine faite de 191 acides aminés chez l'homme, dont le P.M. est de 21 500. Elle contient deux ponts disulfure.

Sa structure exacte est connue ; la spécificité d'espèce est très étroite et explique à la fois son pouvoir immunologique et son action biologique, qui ne semblent toutefois pas être dus aux mêmes séquences d'acides aminés.

2° Sécrétion

Au niveau des cellules à STH (classiques acidophiles), la sécrétion est d'environ 5 mg par 24 heures chez l'adulte, mais est plus élevée chez le nouveau-né.

- La demi-vie de l'hormone est de 25 à 30 minutes.
- La concentration plasmatique à jeun est :
 - chez l'adulte ≤ 5 ng/ml,
 - chez l'enfant ≤ 10 ng/ml,
 - chez le nouveau-né, entre 30 et 70 ng/ml.
- La régulation de la sécrétion est assurée par des structures nerveuses centrales et des médiateurs humoraux :
 - Les structures nerveuses centrales :

Le noyau ventro-médian a pour transmetteur la noradrénaline. Il est stimulé par les voies α -adrénergiques : ses principaux stimulants sont l'hypoglycémie, le glucagon, la vaso-pressine et l'arginine.

Le noyau arqué a pour transmetteur la dopamine. Il est stimulé par la L-DOPA et inhibé par la chlorpromazine.

Le système limbique a pour transmetteur la sérotonine. Il est stimulé par le sommeil profond et les pyrogènes.
 - Les médiateurs humoraux agissent directement sur l'antéhypophyse.

Le « STH releasing factor » (GHRF ou GRF) n'a pas encore été isolé à l'état pur. On pense qu'il existe une substance de poids moléculaire avoisinant 2500 capable de stimuler la sécrétion de STH.

La *somatostatine* est un polypeptique composé de 13 acides aminés, isolé à partir du tissu hypothalamique. La somatostatine est un très puissant inhibiteur de la sécrétion de STH. Elle inhibe aussi la sécrétion d'autres hormones, telle que l'insuline et le glucagon.
- La sécrétion de STH peut être influencée par un certain nombre de facteurs exogènes :
 - la STH est stimulée par le stress, l'exercice physique et parmi les médicaments par les œstrogènes de synthèse ;
 - la STH est inhibée par l'obésité, et parmi les médicaments par la médroxyprogesterone et les glucocorticoïdes.

3° Action de la STH

■ **Actions générales.** La STH agit sur la croissance de tous les tissus de l'organisme mais surtout sur la *croissance osseuse* : ceci explique qu'un excès de STH provoque avant la puberté (avant soudure des cartilages de conjugaison) un gigantisme et après la puberté une acromégalie ; mais il existe aussi dans ces cas une hypertrophie des tissus mous et des viscères.

A l'inverse, un défaut de STH entraîne, avant la puberté, un nanisme.

■ **Mécanisme d'action.** Les mécanismes d'action ne sont pas univoques :

- Elle favorise la synthèse des *protéines* en agissant au double niveau ADN et ARN des cellules en croissance, mais elle favorise aussi la multiplication cellulaire.

- Elle favorise la *lipolyse* permettant la libération d'acides gras libres dont on sait qu'ils constituent un « carburant » efficace.

- Elle favorise la *glycolyse* intracellulaire mais à plus long terme elle est *diabétogène* essentiellement par effet anti-insuline (peut-être lié en partie à l'élévation des acides gras).

- Elle agit sur le métabolisme *phosphocalcique*, élevant la phosphorémie et la calciurie.

- La STH agit sur les tissus par l'intermédiaire de substances appelées *somatomédines*. Il existe actuellement au moins trois types de somatomédines (A, B et C). Il s'agit de glycoprotéines synthétisées par le foie, les muscles et les cartilages. Outre leur action permissive sur les effets de la STH, les somatomédines ont une activité hypoglycémiante.

VI. - PROLACTINE

La prolactine est une hormone sécrétée par des cellules spécialisées de l'antéhypophyse. Comme la somathormone et la somatomammothropine (ou lactogène placentaire), elle agit sur la glande mammaire.

1° Structure

La prolactine (PRL) est une hormone polypeptidique comportant 198 acides aminés (PM : 29000). Les travaux de Niall ont permis d'en établir la séquence, montrant ainsi les analogies profondes avec la STH et l'hormone lactogène placentaire (HPL).

Elle est maintenue, semi-repliée sur elle-même, par trois ponts disulfurés S-S.

2° Origine

Les différentes prolactines animales et humaine sont des constituants importants de l'antéhypophyse puisque leur concentration n'est que légèrement inférieure à celle de la STH, au moins chez l'animal (ovins, porcins) où STH + PRL représentent 1/3 à 1/2 des protéines antéhypophysaires.

Chez l'homme, la concentration de PRL, bien que notable, reste inférieure à celles que l'on trouve dans les autres espèces.

Ainsi, la totalité de la prolactine contenue dans l'antéhypophyse humaine en dehors de la grossesse, représente environ 100 micro-g.

3° Sécrétion

■ **Les dosages de la prolactine** permettent d'apprécier la sécrétion et les variations en pathologie.

- En pratique, ce sont les *dosages radio-immunologiques* qu'on utilise (on

provoque chez le cobaye la formation d'un anticorps antiprolactine ovine et cet anticorps est mis en présence de prolactine ovine marquée à l' ^{125}I et de prolactine humaine avec laquelle existe une bonne compétition).

Les standards qu'on emploie actuellement sont de fiabilité acceptable.

Les dosages sont exprimés en ng/ml ou en mUI/ml.

■ **Physiologie de la sécrétion :**

– *A l'état basal : (Jacobs et coll.) :*

- chez l'homme les taux moyens sont de : $6,2 \pm 0,6$ ng/ml,
- chez la femme les taux moyens sont de : $9,0 \pm 0,6$ ng/ml,
- chez l'enfant les taux moyens sont de : $7 \pm 0,7$ ng/ml.

Il y a peu de différence entre les sexes et entre adultes et enfants. Les taux extrêmes sont toujours inférieurs à 30 ng/ml. Il existe un rythme horaire, la sécrétion se faisant par pics toutes les 20 minutes. Il existe également un rythme nyctéméral : le pic de sécrétion se situant 90 minutes après l'endormissement.

- *Pendant la grossesse :* les taux de prolactinémie augmentent régulièrement du début de la grossesse à l'accouchement pour atteindre 150 à 200 ng/ml.

L'élévation de ces taux est exactement parallèle à celle de la HPL et contraste avec ce qui se passe dans d'autres espèces où la PRL ne s'élève que peu. Malgré ces taux, nous le verrons, la lactation ne se produit pas.

- *Après l'accouchement :* les taux de base de prolactine restent identiques aux taux existant pendant la fin de la grossesse. Toutefois, ils s'élèvent de façon brutale et éphémère (pendant 1 h environ) lorsque l'allaitement est déclenché, permettant la sécrétion lactée pendant les heures qui suivent.

La lactation peut ainsi se poursuivre indéfiniment tant que l'enfant est au sein.

4° **Catabolisme**

La demi-vie de la prolactine est courte : 20 à 30 minutes et l'inactivation est probablement hépatique.

5° **Régulation de la sécrétion**

■ **Les facteurs hypothalamiques :** des trois systèmes qui règlent le fonctionnement hypothalamique (sérotoninergique, noradrénergique et dopaminergique) c'est essentiellement le système dopaminergique qui contrôle la sécrétion de prolactine.

– *Le système dopaminergique et le tonus anti-PRL.* La stimulation du système dopaminergique entraîne une diminution de la sécrétion de prolactine voire un arrêt de la lactation. En pratique, ceci peut être réalisé par l'administration de L-dopa. Les inhibiteurs de la monoaminoxidase et les alcaloïdes de l'ergot de seigle entraînent les mêmes effets.

Le mécanisme de cette action est à peu près connu : le tonus dopaminergique

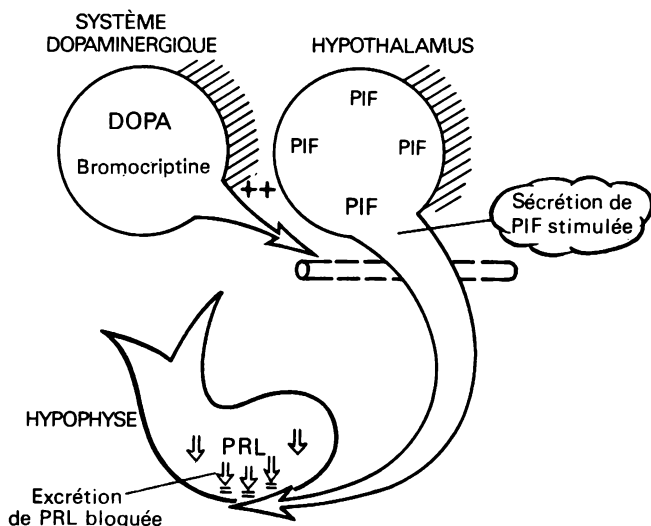


FIG. 9. – Blocage de la sécrétion de prolactine sous l'influence du système dopaminergique.

provoque la synthèse et la libération d'un facteur hypothalamique : le *Prolactin Inhibiting Factor* (ou PIF).

Il s'agit d'un polypeptide court, différent des autres polypeptides hypothalamiques, qui est déversé dans le système vasculaire porte hypothalamo-hypophysaire. Il agit au niveau des cellules hypophysaires à prolactine en empêchant au niveau de la membrane la sécrétion de l'hormone synthétisée.

Le PIF pour beaucoup d'auteurs serait la dopamine elle-même.

Lorsque l'hypophyse est déconnectée de l'hypothalamus elle sécrète de grandes quantités de prolactine, ce qui entraîne une galactorrhée. Il en est de même lorsque le système dopaminergique est bloqué par les produits suivants, par exemple :

- réserpine
- chlorpromazine (*Largactil*)
- sulpiride (*Dogmatil*)
- alphaméthylidopa (*Aldomet*)
- perphénazine (*Trilifan*)

– Les *facteurs stimulant PRL*. Il s'agit là de facteurs agissant directement sur la sécrétion de PRL (et non de facteurs anti-inhibition comme nous l'avons vu ci-dessus).

- La PRF (*Prolactin Releasing Factor*) connu chez l'oiseau et le rat, exerce une stimulation prolactinique intermittente ;
- La TRH (*Thyrotropin Releasing Hormone*) est un puissant stimulant de

la sécrétion prolactinique puisque 200 à 400 micro-g de TRH injectés par voie i.v. permettent d'obtenir au bout de 30 minutes des taux de PRL atteignant 6 à 12 fois les taux de base. Toutefois, il n'est pas prouvé que la TRH intervienne à l'état physiologique.

– Les œstrogènes agissent directement sur la sécrétion antéhypophysaire.

■ Les facteurs périphériques :

– Chez la femme non enceinte, la stimulation mécanique des seins et du mamelon entraîne une augmentation massive des taux circulants de prolactine et ceci dans la demi-heure qui suit le stimulus.

– Chez la femme enceinte, la succion du mamelon par le nourrisson entraîne une sécrétion massive de prolactine pouvant atteindre en 30 minutes à 1 heure 350 à 400 ng/ml de plasma.

Les voies réflexes qui semblent passer par la substance réticulée et le système sous-cortical agissent sur le tonus dopaminergique anti-PRL qu'elles bloquent (inhibant la sécrétion de PIF).

6° Actions

■ **Actions sur la glande mammaire.** Comme la STH, la prolactine agit directement sur les tissus.

Chez la femme, elle déclenche et entretient la lactation après l'accouchement. En effet, la différence minime entre les taux de prolactine chez l'enfant et chez l'adulte d'une part, et entre les deux sexes d'autre part, permet de penser que l'hormone ne joue qu'un faible rôle dans le développement mammaire.

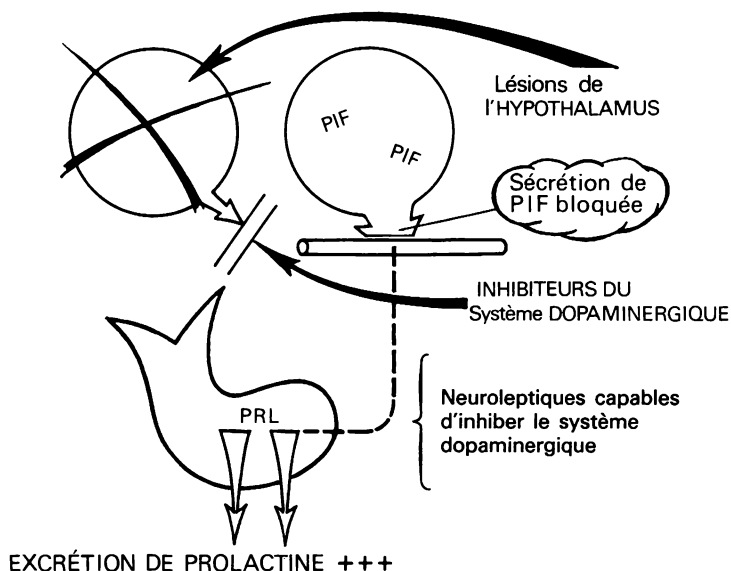


FIG. 10. – Sécrétion de prolactine par blocage du système dopaminergique.

De plus elle n'agit que sur une glande mammaire déjà préparée par une synergie d'actions hormonales où entrent en ligne de compte : les œstrogènes, la progestérone, les corticostéroïdes et la lactogène placentaire.

Il existe probablement ainsi, deux types d'actions différents :

- une action trophique permettant le développement des glandes mammaires et la formation du lait ;
- une action plus lactotrope qui se déclenche lorsque le taux des œstrogènes après l'accouchement chute brutalement et permet ainsi l'action locale, mammaire, de la prolactine.

■ **Action sur les gonades.** Chez la femme, la prolactine semble avoir une action antagonisatrice. Un excès de prolactine réduit la sécrétion de progestérone par les cellules cultivées de la granulosa incubée. La réponse aux gonadotrophines est diminuée chez les femmes hyperprolactinémiques.

■ **Actions générales.** A l'état physiologique, les actions extra-mammaires de la prolactine sont faibles. Ce sont celles de la STH : anabolisme protidique, effet antilipolytique, action diabétogène.

B. – SYNDROMES D'HYPERSÉCRÉTION ANTÉHYPOPHYSAIRE

1. – ACROMÉGALIE

L'acromégalie « hypertrophie singulière et non congénitale des extrémités supérieures, inférieures et céphaliques » décrite par Pierre Marie en 1885, réalise un syndrome dysmorphique acrofacial avec macrosplanchnie, accompagné de désordres endocrino-métaboliques.

Elle est liée à une hypersécrétion permanente non freinable d'hormone somatotrope par les cellules hypophysaires, dont l'hyperplasie réalise une prolifération adénomateuse éosinophile. Cette tumeur hypophysaire peut entraîner des signes neurologiques imposant l'intervention.

I. – RAPPEL PHYSIOPATHOLOGIQUE

Les signes de l'acromégalie sont liés à l'existence d'une sécrétion anormale d'hormone somatotrope par les cellules hypophysaires. L'utilisation expérimentale d'hormone de croissance humaine purifiée a permis de mieux comprendre les troubles métaboliques de l'acromégalie. En effet, la plupart des anomalies cliniques et biologiques sont reproductibles expérimentalement par des injections répétées de STH qui déterminent :

1° *Des modifications morphologiques*

Prolifération du cartilage sérié et maturation du cartilage hypertrophique qui conduisent à une croissance en longueur.

Croissance en épaisseur du périoste. Cette action sur la croissance osseuse explique la survenue de gigantisme avant la puberté, de dysmorphies après soudure des cartilages de conjugaison.

Accroissement de la taille et du poids de tous les organes contenant du tissu conjonctif, ce qui explique la mégasplanchnie. La STH agit sur le myocarde en provoquant une hypertrophie des fibres musculaires et du tissu collagène, affectant les propriétés élastiques du myocarde.

2° Des perturbations biologiques

■ **Élévation du taux de la phosphorémie (phosphore minéral) et de la calciurie.** Ces anomalies semblent être indépendantes de l'hormone parathyroïdienne. Leur mécanisme semble relever de plusieurs composants :

Tableau VI. – Principales anomalies métaboliques provoquées par la STH.

Métabolismes	Physiopathologie	Anomalies biologiques
<i>P/Ca</i>	Absorption intestinale Ca ↗ Réabsorption tubulaire P ↗ Réabsorption tubulaire Ca ↘ Renouvellement Ca osseux ↗	P sérique > 45 mg/l → Hypercalciurie
<i>Glucidique</i>	Antagonisme vis-à-vis de l'insuline Puis diminution de l'insulino-sécrétion Augmentation de la néoglu-cogénèse	→ Résistance à l'insuline → Diminution de la tolé-rance au glucose
<i>Lipidique</i>	Lipolyse : mobilise les acides gras du tissu adipeux	→ Élévation du taux des acides gras libres
<i>Protidique</i>	Anabolisme : facilite la péné-tration et l'incorporation tissu-laire des acides aminés	Bilan azoté positif
<i>Hydroélectrolytique</i>	Accroît la réabsorption tubu-laire du sodium	→ Augmentation des li-quides extra-cellulaires avec hypervolémie

- intestinale (absorption accrue de calcium) ;
- rénale (réabsorption tubulaire majorée pour le phosphore, diminuée pour le calcium) ;
- osseuse (libération de collagène soluble lors du remodelage de l'os, renouvellement accéléré du calcium).

■ **Élévation de la glycémie.** La glycorégulation des acromégales dépend de l'équilibre entre les effets diabétogènes et insulino-gènes de l'hypersécrétion de STH. Cette hormone, en effet, est antagoniste de l'insuline au niveau des muscles et du tissu adipeux et diminue la consommation de glucose par ces tissus. Par ailleurs, elle entraîne un hyperinsulinisme en potentialisant la stimulation de la sécrétion d'insuline par le glucose.

La glycorégulation deviendrait ainsi anormale quand la sécrétion d'insuline diminue.

■ **Élévation des acides gras non estérifiés plasmatiques** libérés à partir des triglycérides tissulaires.

■ **Accroissement de la synthèse des protides (en particulier par incorporation plus rapide des acides aminés dans la cellule et par stimulation directe du mécanisme de la biosynthèse cellulaire).**

■ **Augmentation des besoins périphériques en oxygène**, ce qui entraîne une augmentation du débit cardiaque et une surcharge du cœur.

■ **Modifications hémodynamiques rénales** : augmentation de la filtration glomérulaire, majoration de la réabsorption tubulaire de divers ions dont le sodium. Cette rétention sodée n'altère pas l'ionogramme, mais est fréquemment responsable d'une augmentation des liquides extra-cellulaires avec hypervolémie. Cette inflation hydrosodée a été supposée jouer un rôle dans la survenue d'hypertension artérielle et d'insuffisance cardiaque.

■ Ces notions expérimentales sont confirmées par la clinique : **le taux de STH plasmatique de base est élevé** et non influencé par les épreuves dynamiques.

Cette dynamique anormale est pour certains un argument en faveur d'un dérèglement hypothalamique associé à l'adénome hypophysaire.

II. – CLINIQUE

1° Le syndrome dysmorphique

Le syndrome dysmorphique est dû à un épaississement osseux et à une hypertrophie des parties molles.

a) La dysmorphie acrofaciale

L'aspect change progressivement, s'étalant sur des années, si bien que le malade et son entourage peuvent ne pas s'en apercevoir. Des photographies antérieures permettent de juger des transformations subies par la face, le crâne, les extrémités, le tronc.

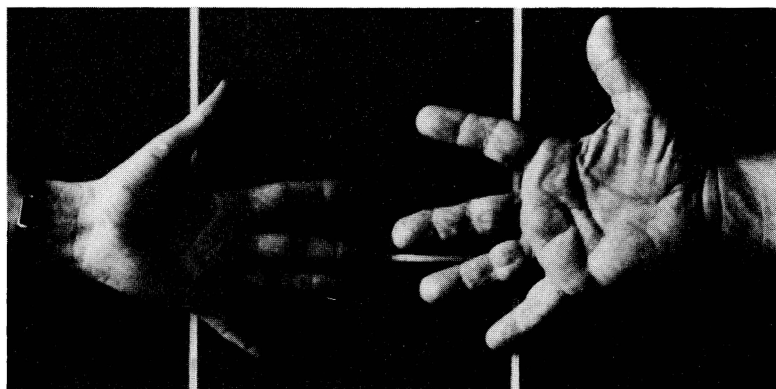


FIG. 11. – Main normale comparée à une main d'acromégale (à droite).

■ **La tête.** La face est allongée dans le sens vertical. Les saillies osseuses (bosses frontales, arcades sourcillières, pommettes) sont exagérées. Les paupières, les oreilles, les lèvres sont très épaissies.

Le maxillaire inférieur est saillant, prognathe, ce qui joint à l'allongement vertical provoque une disjonction de l'articulé dentaire.

La peau est terne, grisâtre, épaisse, sillonnée de rides. Le langage est gros. L'aspect général devient bestial et triste. La palpation du crâne permet de sentir la saillie des mastoïdes et des protubérances occipitales.

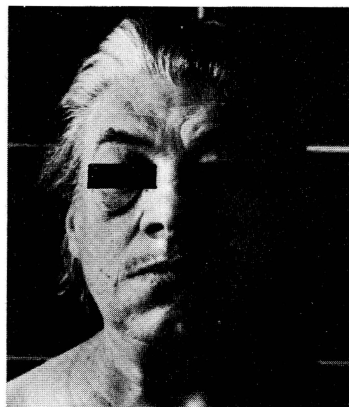
■ **Les extrémités.** Les mains sont élargies, épaisses, le doigts boudinés où les ongles paraissent courts. Il n'y a pas d'hippocratisme digital.



a)



b)



c)



d)

FIG. 12. — Évolution d'une acromégalie.

Les pieds sont également élargis, allongés, épaissis. Au niveau des talons l'hypertrophie est particulièrement nette.

■ **Le tronc.** Le tronc est déformé avec gibbosité dorsale et projection du sternum en avant réalisant au maximum la double bosse de polichinelle.

Si le diagnostic a pu être évoqué dès l'inspection, il sera confirmé par :

- l'augmentation régulière des pointures des chaussures, des gants ;
- l'aspect radiologique car les déformations portent non seulement sur les parties molles mais aussi sur l'os.

- **Aspects radiologiques :**

1) *Crâne.* La selle turcique est modifiée : large, ballonnée, à parois épaissies. Les clinoides antérieures sont hypertrophiées.

Le tubercule de la selle est volumineux, dessinant le « bec acromégalique ».

Les sinus, surtout le sinus frontal, sont hypertrophiés.

La voûte est épaissie.

Le maxillaire inférieur est également hypertrophié avec ouverture de l'angle du maxillaire inférieur et prognathisme. Il peut y avoir perte de l'articulé dentaire.

2) *Mains et pieds.* Les phalanges et les parties molles sont épaissies ; les extrémités des phalanges se résorbent en houppe. L'épaisseur du coussinet talonnier (plus courte distance entre le bord inférieur du calcaneum et la surface plantaire) mesurable sur un cliché de profil est augmentée, passant de 12 à 20 mm chez un sujet normal à 30 mm.

Tableau VII – Fréquence des symptômes au cours de l'acromégalie.

I. – En rapport avec l'hypersécrétion de STH

Clinique :

Hypertrophie des extrémités	100 %
Hypertension artérielle	70 %
Douleurs « rhumatismales »	64 %
Augmentation du poids	39 %
Goitre	25 %
Troubles génitaux :	
- Diminution de la libido	23 %
- Impuissance	20 à 30 %
- Aménorrhée	habituelle
Galactorrhée	4 %

Biologie :

STH élevée	100 %
Hyperphosphorémie	> 80 %
Hypercalciurie	fréquente
Diabète :	
- patent	10-15 %
- diminution de la tolérance glucidique	25-95 %

II. – En rapport avec la tumeur

Anomalies de la selle turcique	90 %
Céphalées	85 %
Modifications du champ visuel	> 50 %

(D'après Daughaday in WILLIAMS, *Text-book of Endocrinology*,

R.D. DILLON, *Handbook of Endocrinology* – et données personnelles.)

3) *Rachis*. La cyphose dorsale et la lordose lombaire sont encore plus nettement visibles qu'à l'inspection. La transparence osseuse est accrue, parfois associée à une réaction ostéophytique et à une hypertrophie des dernières vertèbres. L'ensemble réalise alors la spondylose acromégallique.

b) La mégasplanchnie

Le corps thyroïde les organes génitaux externes, le cœur, l'intestin sont hypertrophiés.

2° Le syndrome biologique

Le syndrome biologique est constitué par les anomalies métaboliques induites par l'hypersécrétion de STH et par le retentissement de celle-ci sur les fonctions endocrines périphériques.

■ **Le retentissement métabolique** est plus important : il porte principalement sur le métabolisme phosphocalcique et glucidique.

– *Les perturbations du métabolisme phosphocalcique* sont les plus importantes, car elles fournissent des indications précieuses sur l'activité d'une acromégalie. Le phosphore sérique est élevé (supérieur à 45 mg/l chez l'adulte) dans la plupart des cas, alors que la calcémie est normale. La phosphaturie est le plus souvent normale, par contre la calciurie est élevée ; son taux est en reflet assez fidèle de l'évolutivité de la maladie. Cette hypercalciurie peut être suffisamment importante et responsable de lithiase rénale.

– *La recherche de perturbations du métabolisme glucidique* doit être systématique par épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale avec si possible dosage de l'insuline plasmatique. On constate des anomalies dans 20 à 40 % des cas. Celles-ci consistent en diminution de la tolérance du glucose ou en un diabète franc. En l'absence d'anomalies de la glycémie, on constate habituellement une résistance à l'action hypoglycémiante de l'insuline.

– *Le taux des lipides plasmatiques*, notamment des acides gras libres, est élevé.

– *Le bilan azoté* est positif.

– *La numération globulaire* montre une anémie modérée ; celle-ci est en fait due à l'hémodilution, car le volume des liquides extra-cellulaires est augmenté.

– *Le stigmate biologique direct* est apporté par le dosage radio-immunologique de la STH plasmatique.

Le taux de base mesuré chez un sujet couché, à jeun depuis la veille, peut s'élever au-delà de 5 ng/ml ($N = 0$ à 5 ng/ml). L'absence de freinage de cette hypersécrétion est plus caractéristique. Ce taux de STH demeure élevé 1 h après absorption orale de 75 g de glucose. Le taux des somatomédines est également élevé ; ce dosage semble plus sensible que celui de la STH (N à 60 mn, $STH = 0$ à 2,5 ng/ml).

■ **Le retentissement sur les fonctions endocrines périphériques** doit être apprécié sur les gonades, le corps thyroïde et les corticosurrénales.

– *Le retentissement gonadique* est fréquent, précoce. Il se traduit chez la femme par une frigidité, des perturbations menstruelles, une aménorrhée ; chez l'homme par une impuissance qui contraste avec l'hypertrophie des organes génitaux.

– *L'hyperplasie diffuse du corps thyroïde*, parfois associée à une protrusion des globes oculaires, à une tachycardie, peut donner un aspect d'hyperthyroïdien, mais ceci n'est qu'une apparence due à l'action tissulaire de la STH, car le taux des hormones thyroïdiennes (T4 et T3) plasmatiques et la fixation d' ^{131}I sont normaux.

– *Le retentissement corticosurrénalien* est discret. L'asthénie, dont se plaignent certains acromégales, serait en faveur d'un hypofonctionnement. L'hirsutisme parfois apparu serait en faveur d'une hypersécrétion d'androgènes.

En fait, le taux du cortisol plasmatique, les éliminations urinaires des 17-cétostéroïdes des 17-OH corticoïdes sont plus souvent dans des limites normales.

3° Le syndrome tumoral

La recherche du syndrome tumoral doit être systématique lorsque les modifications morphologiques sont apparues les premières, ce qui est l'éventualité la plus fréquente.

■ **La céphalée** est un symptôme de grande valeur si elle est d'apparition récente, par accès se rapprochant ou continue avec paroxysmes. Le siège le plus caractéristique est frontal, médian à la racine du nez, mais la douleur peut être bitemporale voire apexienne.

■ **Les signes oculaires** (fig. 13) consistent en modifications du champ visuel. Celles-ci sont en général limitées au début, méconnues de l'acromégale ; leur recherche doit être systématique par examen du champ visuel à l'appareil de Goldman.

La modification la plus caractéristique est l'hémianopsie bitemporale provoquée par la compression du chiasma optique. Parfois une hémianopsie en quadrants temporaux, uni ou bilatérale, une hémianopsie latérale homonyme totale ou fragmentaire, un scotome central viennent trahir la souffrance des voies optiques, essentiellement du chiasma qui surplombe le diaphragme sellaire. En fait, toute altération du champ visuel, surtout si elle est d'apparition récente, si elle tend à se compléter, doit être considérée comme un signe d'évolutivité de la tumeur.

■ **Les signes radiologiques** sont variables (fig. 14) ; il n'y a pas toujours concordance avec les autres symptômes. La selle turcique peut paraître encore normale malgré l'apparition de signes oculaires. A l'inverse des signes morphologiques modérés, sans signes oculaires, peuvent être associés à une dislocation de la selle turcique.

Des clichés de profil montrent que la selle turcique est déformée par augmentation de tous les diamètres et relative verticalisation des parois antérieure et postérieure : aspect en ballon de rugby par allongement antéro-postérieur.

La tumeur peut s'étendre vers le bas, effondrant le plancher avec effraction du sinus sphénoïdal, ou vers l'arrière, érodant la lame quadrilatère.

Des tomographies dans le plan frontal sont indispensables pour préciser l'état du plancher sellaire. Elles permettent de découvrir des affaissements localisés de la selle turcique.

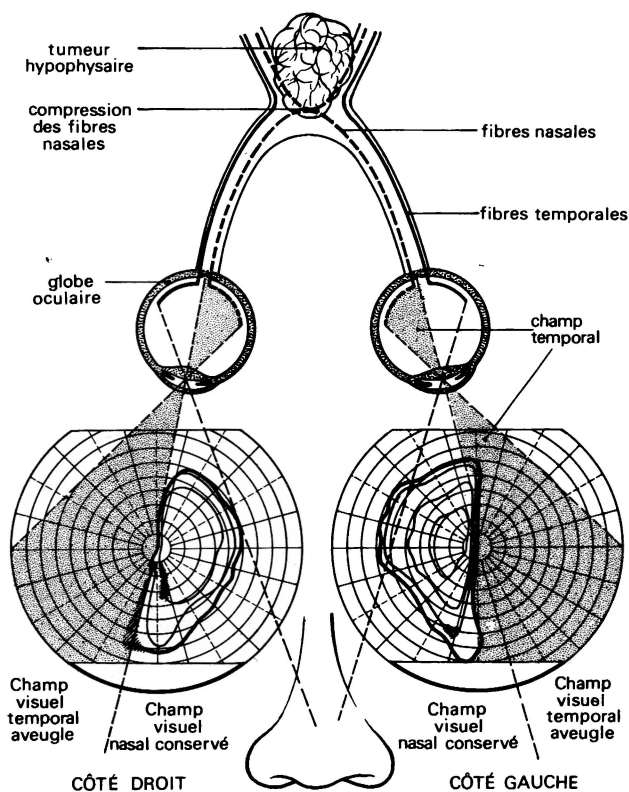


FIG. 13. - *Champ visuel dans l'acromégalie : hémianopsie bitemporale.*

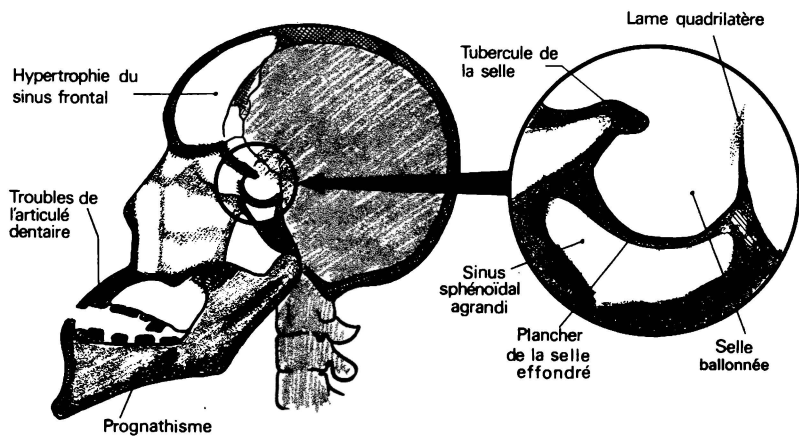


FIG. 14. - *Acromégalie : anomalies radiologiques*

La tomодensitométrie en révélant une zone hyperdense permet de préciser le siège, les dimensions de l'adénome, son expansion éventuelle infrasellaire, latérale ou suprasellaire.

Tableau VIII – Principaux critères du diagnostic d'acromégalie.

		Critères cliniques	Critères radiologiques	Critères biologiques
<i>Diagnostic positif</i>	Diagnostic de probabilité	Hypertrophie des extrémités (+ + +) « Rhumatisme » HTA Céphalées, sueurs Troubles visuels (hémianopsie bitemporale) Aménorrhée	Hypertrophie osseuse Splanchnomégalie ↗ volume de la selle turcique Tumeur (Scanner)	Phosphorémie élevée Calcurie élevée Diabète Masse sanguine ↗
	Diagnostic de certitude	Morphologie typique	0	STH élevée à jeun non freinable par HGPO
<i>Diagnostic différentiel (rare + +)</i>	Pachydermo-périostose. <i>Leontiasis ossea</i>	Respecte la face Respecte les mains et les pieds	Épaississement des corticales osseuses (avant-bras + + +) Épaississement des os de la face	STH normale
<i>Diagnostic de gravité</i>	Hormonale Tumorale	Insuffisance cardiaque Ostéoporose Céphalées (+ +) ↘ Champ visuel (+ + +)	Gros cœur Radios de colonne, bassin Selle turcique détruite Expansion suprasellaire	STH très élevée STH très élevée

III. – ÉVOLUTION

1° Critères d'évolutivité

Dans chaque cas particulier, il convient d'apprécier l'évolutivité par des examens comparatifs à intervalles réguliers sur : l'apparition de sueurs abondantes, d'hypertension artérielle récente, de douleurs articulaires, l'augmentation des déformations et leur mauvaise tolérance psychologique,

l'évaluation de la phosphorémie, de la calciurie des 24 h, et du volume plasmatique, du taux de STH et des somatomédines plasmatiques, des perturbations de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée. L'apparition de céphalées, ou d'anomalies du champ visuel, de modifications de la selle turcique, signent l'évolutivité tumorale.

2° Complications

L'évolution spontanée se fait vers l'apparition de complications :

■ **Le rhumatisme acromégalique**, complication fréquente, prédomine sur le rachis, provoquant une cyphose qui peut gêner la respiration et aggraver la condition cardio-vasculaire.

L'aspect radiologique est proche de celui de la spondylarthrite ankylosante, mais sans atteinte des articulations sacro-iliaques.

Aux extrémités des membres, ce rhumatisme se traduit par des remaniements de type arthrosique, avec ostéophytose exubérante. Sans signes locaux ni biologiques d'inflammation, le rhumatisme acromégalique peut provoquer des poussées très douloureuses.

■ **Les complications cardio-vasculaires** sont plus graves. La cardiomégalie, élément de la splanchnomégalie, peut être aussi un signe d'atteinte cardiaque. Elle accompagne ou précède de peu une hypertension artérielle ou une insuffisance coronarienne.

L'insuffisance cardiaque (insuffisance ventriculaire gauche ou insuffisance cardiaque globale) est l'aboutissement de ces complications. Elle réagit mal aux tonicardiaques qui sont souvent mal tolérés, elle est irréversible, non influencée par l'hypophysectomie.

Cette menace cardio-vasculaire fréquente et précoce est un argument pour proposer l'hypophysectomie dès l'apparition des premiers signes cardio-vasculaires.

■ **Le diabète** menace 20 à 40 % des acromégales.

Ce diabète patent sans acidose répond mal au traitement. Il ajoute à une maladie déjà grave ses propres risques.

L'installation récente d'un diabète chez un acromégale est un signe d'évolutivité et incite à un traitement actif.

■ **La lithiase rénale** est fréquente et liée à l'évolutivité de l'acromégalie.

■ **Le syndrome tumoral** peut entraîner une baisse de la vision et même une cécité lorsqu'un traitement rapide n'est pas institué.

3° Traitement

a) Les méthodes

■ **L'exérèse chirurgicale** est plus souvent réalisée par voie basse transphénoïdale, rhinoseptale que par voie haute.

L'hypophysectomie partielle (adénectomie) ou totale donne les résultats les plus rapides : en une à plusieurs semaines. C'est le traitement de choix.

■ **La radiothérapie externe** sous forme de cobalthérapie hypophysaire sera indiquée dans le cas où une sécrétion d'hormone de croissance demeure élevée après ablation de l'adénome. Le plein effet de la radiothérapie ne se manifeste qu'après plusieurs mois.

■ **Les moyens médicaux** ne sont que des adjuvants.

Certains produits sont capables de diminuer la sécrétion d'hormone de croissance mais de façon inconstante :

– La bromocriptine (*Parlodel*) peut être efficace à forte dose en particulier lorsque la STH demeure élevée après intervention chirurgicale.

b) Les indications

■ **Les formes à évolution tumorale** se manifestant par des céphalées ou des modifications même limitées du champ visuel, doivent être opérées sans tarder. La voie d'abord sera déterminée en fonction du siège de la tumeur et de son extension.

■ **Les formes évolutives** provoquant soit des déformations acrofaciales gênantes, soit l'apparition de complications cardiaques, de diabète ou de rhumatisme nécessitent un traitement actif : chirurgie.

■ **Dans les formes non évolutives**, une surveillance régulière clinique, radiologique, ophtalmologique est indispensable. L'abstention est possible à moins que l'élévation du phosphore sanguin, de la calciurie, du taux de STH plasmatique à des examens successifs ne devienne une indication à un traitement actif.

c) Les résultats

– *Le syndrome dysmorphique* est stabilisé. L'infiltration des parties molles peut diminuer.

– *Le syndrome métabolique* est amélioré : les perturbations du métabolisme phosphocalcique sont atténuées ou disparaissent, phosphorémie et calciurie se normalisent. Par contre, le taux de STH plasmatique ne redevient pas toujours normal. La persistance de cette anomalie, lorsqu'elle est isolée, ne permet pas de conclure à l'échec du traitement ni à la survenue d'une récurrence.

En cas d'intolérance au glucose, la courbe d'hyperglycémie provoquée redevient normale. Le diabète patent n'est pas amélioré le plus souvent.

– *Les éléments du syndrome tumoral* (céphalée, atteinte visuelle) régressent en fonction de la précocité du traitement, parfois de façon inespérée.

– *Les complications cardio-vasculaires* peuvent régresser mais demeurent la plupart du temps inchangées.

– *Les douleurs articulaires* sont atténuées, mais les lésions ostéo-articulaires des rhumatismes confirmés persistent.

Les résultats de l'hypophysectomie seront jugés au 3^e mois sur l'état clinique, le taux de la phosphorémie, de la calciurie et de la STH plasmatique.

Si le taux de STH demeure élevé, une radiothérapie complémentaire est indiquée. Ses effets seront appréciés par de nouveaux bilans. Si le taux de STH est normal et la surveillance post-opératoire facile à réaliser, on peut s'abstenir de thérapeutique

complémentaire. Si le taux de STH est proche de la normale, mais la surveillance aléatoire, la radiothérapie est indiquée. Les résultats se sont améliorés au cours de ces dernières années, grâce aux progrès de la neuro-chirurgie qui permettent des exérèses plus complètes.

– *Les complications post-opératoires.* Le risque de *diabète insipide* n'est pas le plus important, car il est transitoire le plus souvent.

La survenue d'une *insuffisance hypophysaire* est inévitable.

Son importance doit être appréciée par des examens répétés pendant plusieurs mois après l'intervention. Il est à noter que la grande insuffisance antéhypophysaire est rare après traitement de l'acromégalie. Cependant, un traitement substitutif (corticosurrénalien, thyroïdien, gonadique) est presque toujours nécessaire.

2. – HYPERPROLACTINÉMIE

Les conséquences de l'hyperprolactinémie apparaissent à deux niveaux :

– Au niveau du sein où une galactorrhée est le témoin direct de l'action hormonale.

– Au niveau gonadique entraînant chez la femme une aménorrhée et chez l'homme une impuissance.

Le mécanisme de l'action antigonadique de la PRL est encore discuté. Il semble, toutefois, que l'absence de rétrocontrôle positif des oestrogènes, c'est-à-dire du pic de LH, soit responsable de l'anovulation, donc de l'aménorrhée. En effet, si dans quelques cas c'est le volume même de l'adénome qui empêche la sécrétion de FSH-LH, il semble que dans la majorité des cas le volume des adénomes à PRL soit insuffisant pour entraîner cette conséquence.

De plus l'hyperprolactinémie semble diminuer la réceptivité des gonades aux gonadotrophines.

En conclusion, toute hyperprolactinémie notable entraîne une galactorrhée avec aménorrhée chez la femme et une impuissance chez l'homme.

De plus, lorsque l'adénome est suffisamment volumineux, il peut provoquer un syndrome tumoral.

I. – CLINIQUE

L'hyperprolactinémie est un syndrome clinique et biologique dont la symptomatologie est dominée par le syndrome aménorrhée-galactorrhée.

1° Symptomatologie

■ Chez la femme

– *La galactorrhée* est en général le premier symptôme. Son ancienneté est variable car elle n'inquiète la malade qu'au bout de quelques mois. L'écoulement peut être uni ou plus souvent bilatéral. Le plus souvent intermittent et retrouvé à la pression de la glande mammaire. Il est multipore et lactescent.

■ Chez l'homme

– Les troubles de la libido, l'impuissance sont très fréquents, leur survenue chez un homme jeune doit systématiquement faire évoquer le diagnostic de tumeur à prolactine. L'adénome, qui en est la cause la plus fréquente, est en général volumineux.

La gynécomastie avec ou sans galactorrhée est beaucoup plus rare.

■ **A la période pubertaire**, dans les deux sexes, l'adénome peut être responsable d'un retard pubertaire associé ou non à un retard de croissance. Il s'agit souvent de tumeurs volumineuses.

– *L'insuffisance gonadique* le plus souvent suit la galactorrhée, mais elle peut la précéder.

Elle se manifeste sous forme d'aménorrhée, ou de spanioménorrhée ou même parfois d'une stérilité par anovulation ou dysovulation.

■ La mise en évidence de l'hyperprolactinémie :

– Les dosages de base de prolactine sont dans la plupart des cas suffisants pour affirmer le diagnostic, montrant des taux dépassant 30 mg/ml à plusieurs prélèvements, avec suppression du rythme nyctéméral.

2° Causes d'hyperprolactinémie

L'hyperprolactinémie relève de causes multiples. D'un point de vue physiopathologique, trois mécanismes peuvent être retenus :

- Un relâchement de l'inhibition peut être dû soit à des médicaments notamment des neuroleptiques, soit à une lésion hypothalamohypophysaire.
- Une sécrétion ou une libération excessive s'observe dans les *adénomes à prolactine*, les adénomes mixtes, le *myxœdème*.
- Une épuration insuffisante dans les *cirrroses*, *l'insuffisance rénale*.
Etudions ces diverses causes

a) Médicaments

Avant d'entreprendre des explorations complexes il convient tout d'abord d'éliminer le rôle des médicaments qui sont nombreux.

- *Les principaux médicaments* capables d'induire une hyperprolactinémie agissent en inhibant le système dopaminergique.
- les uns agissent en diminuant le stock ou en inhibant la synthèse des catécholamines ; citons des *antihypertenseurs* : la réserpine, l' α méthyl-dopa (*Aldomet*⁺), les *antidépresseurs tricycliques* : imipramine (*Tofranil*⁺), amitriptyline (*Elavil*⁺, *Laroxyl*⁺), clomipramine (*Anafranil*⁺)
- Les autres agissent en bloquant les récepteurs dopaminergiques ; ce sont les *phénothiazines* : chlorpromazine (*Largactil*⁺), lévomépromazine (*Nozitan*⁺), les *butyrophénones* : halopéridol (*Haldol*⁺), les *benzamides* : sulpiride (*Dogmatil*⁺), métoclopramide (*Priméran*⁺).
- D'autres médicaments tels que les œstrogènes (isolés ou associés à des progestatifs) agissent sur l'excrétion anté-hypophysaire ;
- *Autres médicaments* : la cimétidine (*Tagamet*⁺), les opiacés (codéine, morphine).

L'arrêt de ces médicaments doit entraîner une normalisation de la situation s'ils sont réellement seuls en cause. Il faut en effet se méfier de la révélation possible d'une cause organique à l'occasion de la prise d'un de ces médicaments.

b) Causes hypothalamo-hypophysaires

■ **Les lésions supra-hypophysaires.** Parmi les lésions hypothalamiques, citons les tumeurs (craniopharyngiomes, pinéalome), les infiltrations histiocytaires, sarcoïdoses, les hémorragies, les séquelles d'intervention chirurgicale.

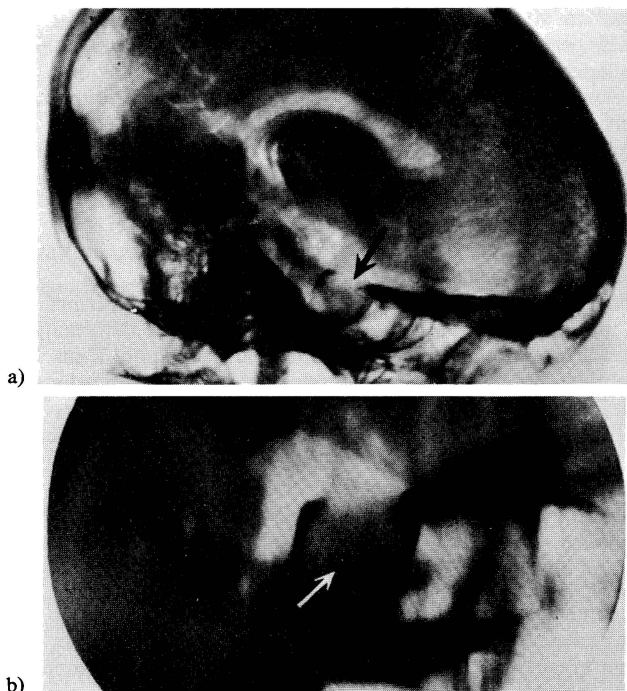


FIG. 15. – Adénome à prolactine.

a) Vue d'ensemble de profil.

b) Loge hypophysaire de profil.

■ **Les adénomes hypophysaires.**

Les adénomes à prolactine sont les plus fréquents parmi les causes organiques. Des adénomes mixtes à prolactine et à STH sont possibles.

– *Circonstances de survenue.*

Les prolactinomes peuvent se révéler dans les suites d'un accouchement par une galactorrhée persistante et absence de retour de règles (syndrome de Chiari-Frommel), ou après prise d'œstroprogestatifs ou sans cause apparente.

Pour mettre en évidence cet adénome des explorations endocriniennes, neuroradiologiques, ophtalmologiques sont nécessaires.

– **Explorations endocriniennes.**

– *Étude dynamique de la sécrétion de prolactine*

– *test de stimulation* : lors d'un test à la TRH la prolactine s'élève peu ou pas (alors qu'à l'état normal le taux de base s'élève de 4 à 10 fois en 15 à 20 mn)

– *test de freinage* : les cellules lactotropes hypophysaires demeurent sensibles aux agents dopaminergiques.

Au test à la L-dopa dont l'action est brève, on préfère le test aigu à la bromocriptine (*Parlodel*⁺) qui permet de réduire de façon significative le taux de prolactinémie.

– *Évaluation de la réserve hypophysaire en gonadotrophines*. Le test à la LHRH permet de constater plusieurs types de réponse : absence de stimulation le plus souvent, parfois réponse physiologique conservée.

– L'exploration du secteur thyroïdote doit être systématique devant toute hyperprolactinémie.

– L'exploration des secteurs corticotrope n'est justifiée qu'en cas d'adénomes volumineux.

– **Exploration neuro-radiologique.**

Des radiographies de face et de profil centrées sur la selle turcique, des tomographies sont indispensables.

La radiographie de la selle turcique de face et de profil permet parfois de constater une augmentation du volume de la selle, une déformation de ses parois dues au développement d'un volumineux adénome. Dans la plupart des cas, celui-ci est de petite taille n'entraînant que des modifications limitées : dépression localisée du plancher sellaire sur le cliché de face, aspect de double fond localisé sur le cliché de profil. Les tomographies de face et de profil précisent mieux ces anomalies.

La tomodensitométrie ne permet de déceler les micro-adénomes qu'à l'aide des appareils les plus performants. Elle permet d'évaluer l'extension suprasellaire ou vers le sinus sphénoïdal lorsque l'adénome est volumineux.

– **Exploration ophtalmologique.**

La recherche d'anomalies oculaires doit être systématique. Seuls les volumineux adénomes à extension suprasellaire peuvent comprimer le chiasma optique entraînant une amputation du champ visuel au campimètre de Goldman.

– **Traitement**

Le traitement des adénomes à prolactine peut être médical ou chirurgical.

– Médical. La bromocriptine (*Parlodel*⁺) dérivé de l'ergot de seigle bloque la sécrétion de prolactine en stimulant le système dopaminergique.

La posologie doit être faible au début 1 à 2 comprimés à 2,5 mg par jour en deux prises au milieu des repas.

La réduction de l'hyperprolactinémie est suivie de la disparition de la galactorrhée et de la réapparition des règles.

En cas d'échec la posologie sera majorée progressivement.

Les effets secondaires consistent en troubles digestifs (anorexie, nausées, vomissements), vertiges parfois en rapport avec une hypotension orthostatique.

La prise des comprimés le soir au coucher permet en général d'atténuer cet effet et de poursuivre le traitement.

– Neuro-chirurgical. L'exérèse sélective totale de l'adénome est réalisée par voie rhino-septale.

– Indications.

– les volumineux adénomes avec expansion suprasellaire relèvent de la chirurgie. La bromocriptine sera utilisée pour corriger une hyperprolactinémie résiduelle.

– Les adénomes enclos dans la loge hypophysaire peuvent être traités médicalement, sous surveillance clinique, neuro-radiologique.

■ **Myxœdème.** L'hyperprolactinémie du myxœdème est secondaire à l'hypersécrétion de TRH, excellent stimulant de la prolactine (utilisé lors d'un test diagnostique). Elle disparaît avec le traitement du myxœdème.

■ **Cirrhose, insuffisance rénale.** L'hyperprolactinémie est ici due à une insuffisance d'épuration.

■ **Le diagnostic d'hyperprolactinémie iatrogène et fonctionnelle** ne peut être porté qu'après avoir éliminé de façon certaine un micro-adénome. Il n'existe pas de test dynamique spécifique permettant d'établir une discrimination certaine entre adénome à prolactine et hyperprolactinémie liée à une autre cause.

C. – SYNDROME D'INSUFFISANCE ANTÉHYPOPHYSAIRE

Les premières descriptions anatomo-cliniques du panhypopituitarisme sont dues à Simmonds (1914) qui a introduit dans la description de ce syndrome la notion de cachexie dont on sait actuellement qu'elle n'est pas une conséquence directe du déficit hypophysaire. En 1937, Sheehan dressait un tableau clinique définitif du panhypopituitarisme antérieur. Le syndrome de Sheehan correspondant à une nécrose pituitaire du post-partum représente la forme pure et parfaite de la défaillance isolée et globale du lobe antérieur de l'hypophyse.

Les autres variétés de panhypopituitarisme peuvent survenir aussi bien chez l'homme que chez la femme ou l'enfant mais elles sont souvent complexes car l'atteinte du lobe postérieur et des fonctions hypothalamiques peut interférer avec l'hypopituitarisme antérieur.

1° L'INSUFFISANCE ANTÉHYPOPHYSAIRE DE L'ADULTE

L'insuffisance antéhypophysaire de l'adulte survient plus souvent chez la femme que chez l'homme. Les lésions de la glande peuvent être organiques ou fonctionnelles mais la crainte d'une tumeur hypothalamo-hypophysaire

domine les préoccupations. C'est un syndrome grave dont l'évolution spontanée est compliquée d'accidents hypoglycémiques ou de collapsus et se terminerait en l'absence de traitement par le coma hypopituitaire.

C'est la raison pour laquelle un diagnostic et un traitement précoces sont indispensables.

Tableau IX – Causes des hypopituitarismes tumoraux

<i>Lésions intrasellaires</i>	
Adénomes	
– prolactinomes	40 %
– tumeurs somatotropes	25 %
– tumeurs non fonctionnelles	20 %
– tumeurs opio-corticotropes	< 5 %
– tumeurs thyrotropes	< 1 %
– tumeurs gonadotropes	< 1 %
(d'après J. Racadot 1980)	
Craniopharyngiomes	
Autres tumeurs (dermoïdes, méningiomes, métastases)	
<i>Lésions suprasellaires</i>	
Craniopharyngiomes	
Tuberculome	
Pinéalome	
Tumeurs du nerf optique (gliome du chiasma)	

I. – PHYSIOPATHOLOGIE DES SYMPTÔMES

Étant donné les diverses activités physiologiques de l'antéhypophyse, les déficits sont complexes et nombreux, pour la simplicité on distingue :

■ **Signes directs d'insuffisance hormonale** : troubles métaboliques ou nanisme chez l'enfant par l'insuffisance en STH.

■ **Signes indirects d'insuffisance hormonale** objectivant la mise au repos des trois glandes périphériques :

- insuffisance thyroïdienne par suppression de la fonction thyrotrope ;
- insuffisance corticosurrénale par suppression de la fonction corticotrope ;
- insuffisance gonadique par suppression des gonadostimulines.

■ **Troubles déficitaires complexes** :

– Les troubles du métabolisme glucidique (par exemple hypoglycémie par déficit en STH et ACTH) et ceux du métabolisme hydro-électrolytique sont sous la dépendance de la cortisone et des minéralocorticostéroïdes ; ils sont souvent en partie masqués par le déficit associé de la fonction antidiurétique post-hypophysaire, déficit dû à la même étiologie.

– Les syndromes de déconnection hypothalamo-hypophysaire où une même lésion destructrice entraînera un déficit (aménorrhée par suppression des facteurs activateurs des cellules gonadotropes) et un emballement sécrétoire (galactorrhée par suppression du facteur inhibiteur des cellules à prolactine). Ainsi est réalisé le syndrome aménorrhée-galactorrhée.

II. – SIGNES CLINIQUES

1° *Signes fonctionnels*

■ **L'asthénie** est un élément majeur de l'hypopituitarisme mais elle est moins marquée que dans la maladie d'Addison. Il s'agit à la fois d'une fatigabilité à l'effort, plus marquée en fin de journée qu'au début et d'une apathie psychique : il existe un ralentissement net des idées et une indifférence à l'égard de l'entourage.

■ **Les troubles sexuels** dominent également les manifestations fonctionnelles et sont d'apparition précoce :

- Chez la femme, l'aménorrhée est le maître-symptôme. Elle est d'apparition brutale et surtout elle ne s'accompagne pas de bouffées de chaleur. En même temps, la libido disparaît souvent entraînant une frigidité.
- Chez l'homme, l'impuissance est un symptôme précoce et représente un motif de consultation.

■ **L'apparition de lipothymies**, voire même de pertes de connaissance volontiers lors d'un effort sont relativement fréquentes et en rapport avec l'hypotension artérielle et l'hypoglycémie.

2° *Signes généraux*

Il est intéressant de noter que ces malades ont souvent un certain degré d'embonpoint. Par ailleurs, l'hypothermie est fréquente.

3° *Examen physique*

L'inspection évoque à elle seule le diagnostic devant trois signes importants : la pâleur, l'atrophie cutanéophanérienne et la régression des caractères sexuels. A cela, s'ajoute l'hypotension.

– **La pâleur** est généralisée cutanéomuqueuse relevant de deux mécanismes : l'anémie qui est pourtant modérée et la dépigmentation particulièrement visible au niveau des mamelons.

– **L'atrophie cutanéophanérienne** : La peau apparaît fine, luisante, plissée, finement craquelée, par exemple aux coins des yeux ou des lèvres où existent de petites rides caractéristiques. Les cheveux sont fins, soyeux.

– **La régression des caractères sexuels** aussi bien chez la femme que chez l'homme :

- Chez la femme, la dépilation est pratiquement complète au niveau des aisselles et surtout du pubis. Il existe une atrophie nette de la vulve et, au toucher vaginal une diminution nette du volume de l'utérus. l'atrophie mammaire reste en général modérée.
- Chez l'homme, (la dépilation est encore plus frappante particulièrement au niveau de la barbe (ces sujets ne se rasent plus que rarement voire plus du tout). La régression du volume testiculaire est appréciable à la palpation. L'atrophie de la prostate est souvent perceptible au toucher rectal.

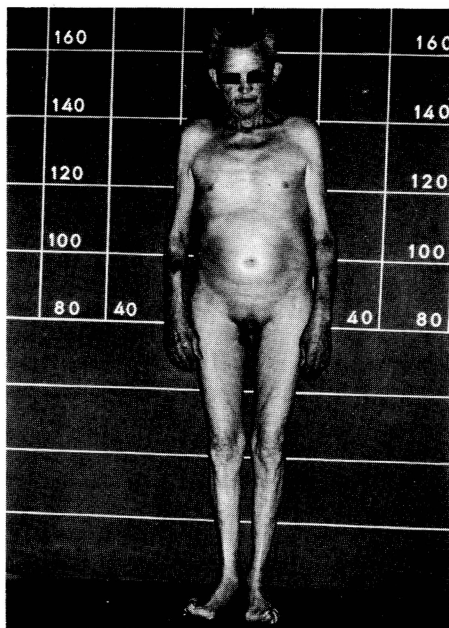


FIG. 16. – *Insuffisance antéhypophysaire.*

– **L'hypotension artérielle** est moins importante qu'au cours de l'insuffisance surrénale périphérique. Les chiffres sont en général aux alentours de 10 pour le maxima et de 7-8 pour la minima.

En conclusion, un tel tableau clinique résultant du déficit antéhypophysaire et du triple déficit gonadique, surrénal et thyroïdien évoque fortement le diagnostic mais cette hypothèse reste à confirmer par les examens biologiques et la recherche d'une cause.

III. – SIGNES BIOLOGIQUES

Ils sont de deux ordres : d'une part les examens courants qui permettent d'orienter le diagnostic et d'autre part les examens qui mettent directement en évidence les déficits glandulaires.

1° Les examens courants permettant d'orienter le diagnostic

– **La numération globulaire** montre le plus souvent une anémie plus ou moins marquée aux alentours de 8 à 10g/100 ml d'hémoglobine et de 2 à 3 millions de globules rouges/mm³. Cette anémie est en général normochrome, mais elle peut être hypochrome. Elle est liée à une réduction plus importante du volume globulaire que du volume plasmatique.

– **La glycémie à jeun** est presque toujours basse $\leq 0,70\text{g/l}$ ou $3,85\text{ mmol/l}$ et la courbe d'hyperglycémie provoquée par voie orale est plate (avec une flèche d'hyperglycémie peu accentuée), et souvent une hypoglycémie secondaire très marquée ; ceci est lié à la carence en cortisol et en STH qui n'assurent plus de contre-régulation.

– **L'ionogramme sanguin** montre des modifications variables. Il existe souvent une hyponatrémie modérée coexistant avec une hypoprotidémie et une diminution de l'hématocrite sanguin.

– **La cholestérolémie** est variable, tantôt normale ce qui est classique dans l'insuffisance antéhypophysaire, tantôt élevée.

2° Les examens hormonaux mettant en évidence directement les déficits glandulaires

■ **L'insuffisance gonadique** est objectivée par l'effondrement des 17-cétostéroïdes urinaires et surtout de la testostérone plasmatique, chez l'homme, et par l'abaissement des œstrogènes urinaires et plasmatiques chez la femme (ce qui a peu de valeur étant donné l'aménorrhée).

On peut aussi apporter la preuve de l'origine « haute » de l'insuffisance gonadique, par le test de stimulation par les gonadotrophines chorioniques facile à utiliser chez l'homme.

■ **L'insuffisance corticosurrénale** est responsable de l'hyponatrémie avec normo ou hyperkaliémie.

– *Le test de Robinson* (surcharge en eau) montre une opsiurie mais il ne serait fait qu'avec prudence car il peut déclencher des nausées, vomissements et céphalées voire un coma (intoxication par l'eau). Il vaut mieux s'en abstenir quand l'hyponatrémie est évidente.

– *La baisse du taux de cortisol plasmatique* est franche : inférieure à $10\text{ }\mu\text{g}/100\text{ ml}$ à 8 h du matin.

– *Le dosage des 17-OH corticoïdes et des 17-cétostéroïdes* dans les urines de 24 heures donne des chiffres généralement très abaissés (en dessous de 5 mg par 24 heures).

Par contre, la fonction minéralocorticoïde, en grande partie indépendante de la corticotrophine hypophysaire, est relativement conservée et explique la rareté des accidents d'insuffisance surrénale aiguë chez ces malades.

L'origine centrale du déficit est attestée par les tests de stimulation : l'injection i.m. du tétracosactide (*Synacthène retard*) permet d'obtenir une réponse surrénalienne de très bonne qualité doublant les taux de base (à condition de prolonger la stimulation dans les cas où le syndrome évolue depuis longtemps).

A l'inverse, le test à la métopirone (qui fait sécréter l'ACTH endogène en effondrant le taux de cortisol plasmatique) n'entraîne ici qu'une réponse nulle ou très faible de la surrénale (à n'utiliser qu'en milieu hospitalier).

■ **L'insuffisance thyroïdienne** est bien mise en évidence par l'allongement du réflexogramme achilléen au-delà de 380 ms ; la baisse du taux de T_3 et T_4 circulantes.

Par contre, le cholestérol peut n'être pas élevé.

**Tableau X – Principaux critères
du diagnostic d'insuffisance antéhypophysaire.**

		Critères cliniques	Critères biologiques
<i>Diagnostic positif</i>	Diagnostic de probabilité	Asthénie. Atrophie cutanée Pâleur (+ + +) (dépigmentation + anémie) Aménorrhée (+ + +) constante Régression des caractères sexuels Ralentissement psychomoteur (et signes d'hypothyroïdie) Lipothymies à l'effort Anémie	Anémie Hypoglycémie ↘ 17 céstéroïdes, 17 OH-corticoïdes ↘ T ₄ T ₃ ↘ prégnandiol, oestrogènes
	Diagnostic de certitude		Effondrement des sécrétions hypophysaires STH non stimuable par hypoglycémie LH non stimuable par LRH TSH non stimuable par TRH ACTH non stimuable par lysine-vasopressine
<i>Diagnostic différentiel</i>	Insuf. surrénale périph. Insuf. thy. périph.	Absence de pigmentation Pas d'infiltration cutanéomuqueuse	Surrénale stimuable par <i>Synacthène</i> Thyroïde stimuable par TSH (Querido)
<i>Diagnostic étiologique</i>	Tumeur hypothalamohypophysaire	Céphalées Troubles visuels	Radios selle turcique
	Nécrose hypophysaire	Survenue dans le post-partum	0

L'origine haute est attestée par le fait que le taux de la TSH plasmatique est bas à l'inverse de l'hypothyroïdie périphérique.

■ **L'insuffisance antéhypophysaire** est directement objectivée par les dosages radio-immunologiques de la STH surtout après stimulation par l'arginine, l'ornithine, l'hypoglycémie insulinaire (test dangereux à éviter), le glucagon couplé à l'administration de propranolol et d'autres stimulines hypophysaires : FSH, LH, ACTH, TSH, qui sont classiquement effondrées.

3° La distinction entre une origine hypothalamique et hypophysaire

L'insuffisance antéhypophysaire étant prouvée, il reste à s'assurer éventuellement que c'est bien un déficit anatomique de l'hypophyse qui est en cause et non la mise au repos de cette glande par un trouble sus-jacent, c'est-à-dire par une lésion organique ou fonctionnelle de l'hypothalamus.

Cette distinction n'a d'intérêt qu'en l'absence d'une cause évidente. Il existe trois possibilités théoriques :

- le test à la TRH stimule la TSH quand l'hypophyse est indemne et la lésion purement hypothalamique ;
- Le test à la LH-RH qui élève les taux de FSH et de LH plasmatiques en cas d'une atteinte supra hypophysaire ;
- le test à la lysine-vasopressine qui stimule l'ACTH et la cortisolémie quand l'hypophyse est respectée.

Cependant les résultats de ces tests ne sont pas toujours aussi schématiques et peuvent être d'interprétation difficile.

En conclusion : ces examens biologiques son nombreux, coûteux et ne sont pas tous indispensables au diagnostic.

Ainsi, leur choix est-il laissé à l'appréciation du clinicien en fonction de la clinique et des moyens d'investigation qu'il possède.

En général, les dosages hormonaux des différentes sécrétions glandulaires périphériques s'imposent afin de préciser le secteur atteint. L'origine « haute » est attestée par le fait que les glandes périphériques demeurent stimulables et que les stimulines hypophysaires sont effondrées.

En dehors d'une cause évidente et lorsque la distinction entre origine hypophysaire ou hypothalamique est utile, on aura le choix entre le test à la TRH ou à la LH-RH.

Il faut insister pourtant sur le fait que le traitement substitutif à vie est complexe et que la certitude absolue du diagnostic est nécessaire.

IV. - ASPECTS CLINIQUES PARTICULIERS

A côté de l'insuffisance antéhypophysaire globale précédemment décrite, on observe des formes atypiques : soit parce que l'atteinte ne porte que sur une ou deux stimulines (formes monosymptomatiques), soit parce que d'autres manifestations s'associent à l'insuffisance antéhypophysaire (formes associées). Enfin, d'autres aspects cliniques sont réalisés par des formes dissociées.

a) Formes mono-ou paucisymptomatiques

Ce sont des insuffisances de sécrétion d'une seule stimuline. En fait un déficit isolé strict est rare car il existe souvent un trouble discret d'autres stimulines.

Chez le sujet âgé l'hypoglycémie, l'anémie le ralentissement psychomoteur peuvent être longtemps les seuls signes de l'insuffisance antéhypophysaire globale qui risque de se révéler par un coma.

Chez la femme ménopausée le taux effondré de la FSH évoque à lui seul le diagnostic.

b) Formes associées à d'autres troubles

– *L'association à une insuffisance post-hypophysaire* pose des problèmes délicats.

En effet, l'insuffisance antéhypophysaire, par l'intermédiaire du déficit en cortisol, provoque un syndrome d'hémodilution marqué par une baisse simultanée de l'hématocrite, des protides et surtout de la natrémie. Mais, il existe une conservation de la natriurèse et de la sécrétion d'aldostérone (expliquant l'absence de perte sodique majeure).

En cas d'insuffisance post-hypophysaire associée, ces troubles hydro-électrolytiques masquent le syndrome polyuro-polydipsique qui pourra se révéler lors du traitement par hydrocortisone.

Si l'insuffisance antéhypophysaire est complète et dominante, on peut voir survenir des accidents redoutables d'intoxication par l'eau. Si par contre, le diabète insipide est majeur et l'insuffisance antéhypophysaire modérée, le syndrome polyuro-polydipsique peut s'extérioriser.

– *L'insuffisance antéhypophysaire avec amaigrissement massif* décrite par Simmonds est une anorexie mentale.

c) Formes dissociées

Ces formes sont mises en évidence par les examens biologiques permettant de confirmer les impressions cliniques (les formes à prédominance thyroïdienne, gonadique ou surrénale).

V. – ÉVOLUTION

■ **Le panhypopituitarisme** est définitif, entraînant seulement une vie au ralenti et c'est bien pour cette raison que cette maladie est parfois méconnue. Mais des *accidents évolutifs* peuvent survenir en particulier lors des infections, des traumatismes ou autres agressions. Les plus fréquents sont les accidents hypoglycémiques, l'hyponatrémie sévère, l'insuffisance surrénale aiguë. Au maximum est réalisé le coma hypopituitaire.

■ **Le coma hypopituitaire** : Sheehan et Simmonds ont décrit 4 types de comas hypopituitaires :

– *Les comas hypothermiques* avec une température avoisinant 35 °C. C'est un coma calme plus ou moins profond, ressemblant au coma myxœdémateux mais avec des signes de collapsus plus constants et plus nets.

– *Les comas neurologiques* avec rigidité et signe de Babinski.

– *Les comas hypoglycémiques* pouvant se corriger par l'administration de soluté glucosé hypertonique par voie intraveineuse.

– Enfin, *les comas avec troubles hydro-électrolytiques* associant une hyponatrémie, hypochlorémie et hypokaliémie, véritable syndrome d'hémodilution avec hyperhydratation intra-cellulaire.

Ces signes sont souvent associés ; il s'agit d'un coma par insuffisance thyroïdienne et surrénale de très haute gravité.

VI. – DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic différentiel de l'insuffisance antéhypophysaire se pose de deux manières ;

■ **Distinguer l'insuffisance antéhypophysaire**, surtout lorsqu'elle est dissociée, d'un déficit glandulaire périphérique : gonadique, surrénalien ou surtout thyroïdien qui peuvent être associés.

Mais quel que soit le cas, le diagnostic est facile parce que le déficit périphérique se répare après injection de la stimuline hypophysaire correspondante.

■ **Le vrai problème** est constitué par les états de déficit pluri-endocrinien que l'on rencontre dans les grandes dénutritions :

- l'anorexie mentale de la jeune fille réalise une insuffisance antéhypophysaire fonctionnelle et la récupération surviendra après traitement de l'anorexie mentale et la reprise du poids ;
- Les dénutritions secondaires aux grandes cachexies cancéreuses ou autres, peuvent entraîner une insuffisance antéhypophysaire authentique.

VII. – PRINCIPALES CAUSES DE L'INSUFFISANCE ANTÉHYPOPHYSAIRE

Si le syndrome de Sheehan dû à une nécrose hémorragique de l'hypophyse représente la forme la plus classique de l'insuffisance antéhypophysaire, l'étiologie tumorale semble être actuellement la plus fréquente. D'un point de vue pratique, c'est aussi la plus importante à dépister puisqu'une sanction chirurgicale en découle.

1° **Nécroses hypophysaires**

a) **Le syndrome de Sheehan ou nécrose hémorragique du post-partum**

Décrit par Sheehan en 1937, la fréquence de ce syndrome tend à diminuer avec les progrès de la réanimation obstétricale : elle est de l'ordre de 100 à 200 pour un million, mais beaucoup sont cependant méconnus.

Le facteur essentiel de la nécrose est le collapsus circulatoire lors d'un accident de la délivrance survenant à un moment où l'hypophyse est particulièrement fragile.

Il existe un rapport entre la gravité de l'hémorragie et l'apparition du syndrome.

– *Le début de ce syndrome* est généralement rapide après l'accouchement. Il s'annonce par une absence de lactation : il n'y a ni lait, ni colostrum à la pression des seins ; les poils pubiens rasés pour l'accouchement ne repoussent pas ou très peu ; enfin le retour des couches ne se fait pas : l'aménorrhée est un des maîtres-symptômes de la maladie, sans bouffées de chaleur ni sueurs.

– *L'installation du tableau complet* demande un temps variable et certaines malades ne viennent consulter que plusieurs années après l'épisode obstétrical

quand le diagnostic est devenu évident avec atrophie cutanée, dépigmentation, asthénie et tous les signes d'insuffisance antéhypophysaire avec son triple déficit glandulaire.

b) Les nécroses hypophysaires en dehors du post-partum

Elles sont très rares et se rencontrent au cours des collapsus hémorragiques importants (hémorragies d'un fibrome ou d'un ulcère gastro-duodénal). On a pu les observer aussi au cours du diabète à la suite de lésions vasculaires (complication exceptionnelle et tardive de la maladie diabétique).

2° Tumeurs hypothalamo-hypophysaires et suprahypophysaires

Leur recherche doit être la hantise de l'endocrinologue devant tout tableau d'insuffisance antéhypophysaire.

Les tumeurs hypophysaires, c'est-à-dire développées aux dépens du tissu endocrinien, sont relativement moins fréquentes que les tumeurs développées à l'intérieur de la selle turcique à partir d'un tissu non sécrétoire (craniopharyngome, méningiome etc.).

Cependant toute tumeur hypophysaire se traduit par 3 ordres de symptômes :

- des signes fonctionnels évoquent la possibilité d'un processus expansif intra-sellaire ;
- des signes radiologiques mettant en évidence la tumeur ;
- des signes traduisant l'atteinte hypophysaire endocrine. Ce peuvent être des signes d'hypersécrétion : acromégalie, hyperprolactinémie ; des signes de destruction hypophysaire partielle ou totale.

a) Signes évocateurs d'un processus expansif intrasellaire

- *La céphalée* est souvent le premier signe en date. Typiquement il s'agit d'une céphalée rétro-orbitaire volontiers sourde, s'exagérant en paroxysmes et parfois pulsatile. Cependant cette céphalée peut n'avoir aucun caractère particulier, sauf le fait qu'elle est le plus souvent résistante aux antalgiques habituels.

- *Les troubles visuels* sont en rapport avec la compression qu'exerce la tumeur hypophysaire sur les fibres antéro-inférieures nasales du chiasma optique. Ce fait explique la topographie des symptômes qui se manifestent dans les deux champs temporaux. Le trouble le plus précoce est la *dyschromatopsie* pour le vert et le rouge. Ce « pseudo-daltonisme » bitemporal passe le plus souvent inaperçu. Le plus souvent le malade se plaint d'une *baisse de la vision* de même topographie : l'hémianopsie bitemporale est très caractéristique.

C'est l'examen du champ visuel à l'appareil de Goldmann qui permet de bien mettre en évidence ce trouble dont la signification est à la fois :

- diagnostique : tumeur hypophysaire probable,
- topographique : tumeur intrasellaire avec développement vers le haut,
- thérapeutique : urgence du traitement afin d'éviter des lésions définitives des fibres optiques.

b) Les signes radiologiques

– La radiographie standard comporte un cliché d'ensemble du crâne de profil centré sur la selle turcique (exiger un cliché de bonne qualité, pris strictement de profil sans « bougé » ni double contour). Ce cliché peut déjà montrer une anomalie évidente des parois de la selle turcique qui peut dans son ensemble être agrandie et/ou déformée.

Des clichés agrandis de la loge hypophysaire peuvent être très utiles. Toutefois dans de nombreux cas la selle turcique semble normale, d'où la nécessité de demander lorsque la suspicion clinique est suffisante des tomographies. La distinction entre selle turcique normale et pathologique est en effet souvent difficile. Les dimensions moyennes sont en effet sujettes à variations importantes :

Tableau XI

Dimensions normales de la selle turcique adulte		Distance entre foyer et plaque
Longueur	< 7 mm	100 cm
Profondeur	< 14 mm	100 cm
Largeur	< 19 mm	90 cm
Surface	< 126/130 mm ²	70 cm

(Dimensions de la selle turcique. Taveras et coll. Oon et coll. Selon la méthode de Di Chiro)

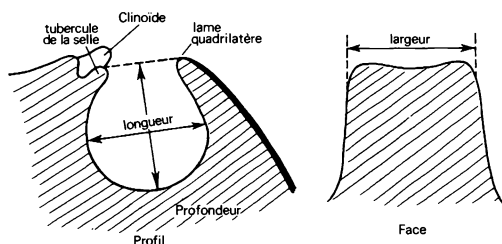


FIG. 17. – Dimensions mesurées sur les cardiographies de la selle turcique.

Plus que les dimensions linéaires ou la surface, le volume de la selle turcique semble fiable. Il est calculé suivant la formule :

$$\text{volume} = \frac{\text{longueur} \times \text{profondeur} \times \text{largeur}}{2}$$

Il serait au maximum de 1092 mm³ (240 à 1092 mm³) selon Di Chiro pour une distance de 87,5 cm entre la plaque et le foyer.

– les tomographies ont essentiellement pour but de mettre en évidence des déformations localisées, dues à l'érosion des parois osseuses par la tumeur.

– les tomographies de profil montrent les déformations des parois antérieure, postérieure et du plancher (aspect de « double contour »).

- les tomographies *de face* montrent bien l'éventuelle effraction du plancher de la selle. Elles sont surtout intéressantes en cas de micro-adénome.
- La *tomodensitographie* (scanner) peut être très fructueuse pour mettre en évidence une lésion expansive à l'intérieur de la selle turcique. L'examen est plus précis lorsqu'on injecte une substance opaque par voie intrarachidienne qui permet de mieux centrer la lésion.

La tomodensitographie est surtout l'examen qui permet de distinguer une tumeur intrasellaire d'une « selle turcique vide ».

c) Les signes en rapport avec la tumeur hypophysaire

- *Les lésions sécrétantes* ce sont :
 - l'acromégalie (v.p. 30) due à un adénome somatotrope éosinophile (18 %) de l'ensemble des tumeurs de la région.
 - l'adénome à prolactine (v. p. 45)
 - la maladie de Cushing due (5 %) à un adénome sécrétant de l'ACTH. Cet adénome peut se manifester avant le traitement de la maladie de Cushing ou après surrénalectomie (syndrome de Nelson).
 - l'adénome à TSH peut s'observer au cours d'hypothyroïdies périphériques méconnues et non traitées ou plus exceptionnellement de façon primitive.
 - Les adénomes à FSH observés au cours d'hypogonadismes périphériques sont encore plus rares.
- *Les tumeurs non sécrétantes*. Ce sont essentiellement :
 - *Les adénomes chromophobes* (environ 80 % des tumeurs)
 - *les kystes hypophysaires épithéliaux* ou de la partie intermédiaire
 - *les méningiomes ou sarcomes* (post-irradiation)

d) Diagnostic différentiel des grosses selles turquiques

Le diagnostic d'une grosse selle se pose essentiellement avec les « selles turquiques vides » ou diverticules arachnoïdiens intrasellaires.

Ce syndrome s'observe avec une nette prédominance chez la femme de 40 à 50 ans, multipare, qui se plaint de céphalées fronto-orbitaires bilatérales anciennes, sans anomalie endocrinienne décelable.

La selle turcique est agrandie, élargie, ouverte vers le haut ; le plancher est concave vers le haut à contours réguliers. Le scanner avec opacification permet de s'assurer de l'absence de lésion intrasellaire dans la plupart des cas. Dans quelques cas cependant adénome hypophysaire et diverticule arachnoïdien sont associés.

Le diagnostic de crâniopharyngiome, tumeur intra et surtout suprasellaire développée à partir de la poche de Ratke, peut être évoqué sur la vue d'une simple radiographie du crâne en présence de calcifications intra et suprasellaires.

3° Hypophysectomie

Elle est une cause évidente et assez fréquente, qu'elle soit effectuée pour une tumeur hypophysaire ou dans un but thérapeutique (rétinopathie diabétique ou métastases douloureuses de cancer du sein).

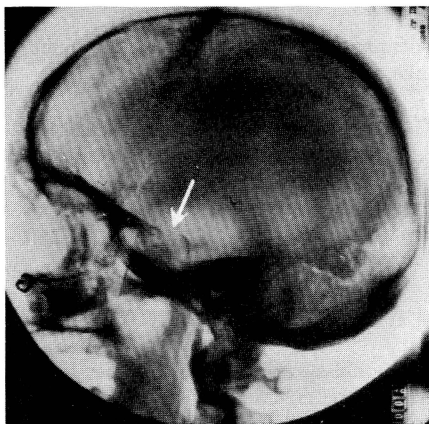


FIG. 18. – Adénome chromophile de l'hypophyse.

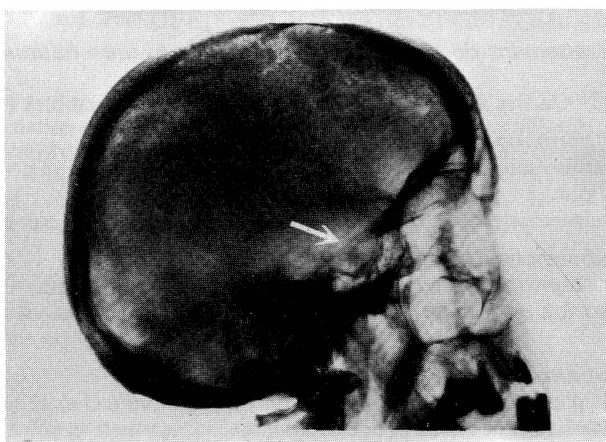


FIG. 19. – Craniopharyngiome.

4° Processus infiltratifs

– *Hypothalamiques* : citons surtout l'histiocytose X (maladie de Hand-Schüller-Christian) et parfois la sarcoïdose de Besnier Boeck-Schaumann. Ils donnent souvent lieu à un diabète insipide par atteinte des noyaux sécréteurs d'ADH associée.

– *Hypophysaires* : l'hémochromatose atteint de façon élective la fonction gonadique.

5° Lésions infectieuses de l'hypophyse

On décrivait autrefois des séquelles de méningite tuberculeuse.

6° **Autres causes**

- Les grandes dénutritions quelle qu'en soit l'origine.
- L'hydrocéphalie.

7° **Insuffisances antéhypophysaires « idiopathiques »**

Elles sont encore fréquentes, elles relèveraient d'un mécanisme auto-immun. La surveillance s'impose car une tumeur hypophysaire peut avoir échappé aux premières investigations.

VIII. – TRAITEMENT HORMONAL SUBSTITUTIF

Le traitement hormonal substitutif vise à pallier les carences thyroïdienne, corticotrope et gonadotrope en utilisant les hormones des glandes périphériques. En effet, le traitement « idéal » par administration des stimulines correspondantes est impossible car il s'agit d'hormones protéiques qui ne sont actives que par voie intramusculaire donnant lieu à la formation d'anticorps.

1° **Traitement de l'insuffisance antéhypophysaire habituelle**

a) **Quelles sont les préparations hormonales disponibles ?**

■ **Les hormones corticosurrénales :**

- On utilise soit la cortisone, soit l'hydrocortisone *per os* aux doses de 20 à 30 mg/jour.
- l'hémisuccinate d'hydrocortisone par voie i.v. est réservé aux cas aigus.

■ **Les hormones thyroïdiennes.**

- La dl-thyroxine (*Thyroxine Roche*) : sous forme de comprimé à 0,5 mg, de solution à 2 mg par ml à la dose de 3 à 5 gouttes par jour en une seule prise.

■ **Les hormones gonadiques :**

Il s'agit d'une hormonothérapie substitutive importante chez le sujet jeune afin de maintenir une libido et une activité sexuelle normale et d'éviter à long terme une déminéralisation osseuse sévère.

– Chez l'homme, on utilise l'hexahydrobenzoate de testostérone (*Stérandryl-retard* 100 et 250 mg) à raison d'une injection i.m. toutes les 2 ou 4 semaines ou le cyclo-hexane-propionate de testostérone (*C.H.P.T.*), 250 mg, une injection i.m. par mois. La dihydrotestostérone par voie percutanée semble intéressante.

– Chez la femme, il est habituellement nécessaire de réaliser des cycles artificiels. (cf. p 421). En cas de désir de grossesse, on peut obtenir des ovulations par des injections intramusculaires de gonadotrophines (H.C.G. + H.M.G.). (Humegon + gonadotrophines chorioniques).

b) **Comment conduire le traitement ?**

L'hormonothérapie substitutive est un traitement à vie mais doit être surveillé car il peut être nécessaire de l'adapter : augmentation des doses, en

particulier de l'hydrocortisone, en cas de traumatisme, chirurgie, infection ou autre stress.

2° Traitement des épisodes aigus de l'insuffisance antéhypophysaire

Devant un épisode aigu, qu'il survienne chez un malade traité ou qu'il soit révélateur, le traitement essentiel est l'administration d'hémisuccinate d'hydrocortisone par voie i.v. : 200 à 300 mg/jour en 4 à 6 fois.

Il nécessite, en outre, la mise en place d'une perfusion de soluté glucosé hypertonique à 100 g/l. Il faut surtout réchauffer progressivement le malade et ajouter de la thyroxine injectable à raison de 0,5 mg par 24 h par exemple.

Ce traitement ne peut être réalisé qu'en service spécialisé.

Malgré toutes ces précautions, le pronostic du coma hypopituitaire reste sombre.

— Chez un malade connu la décompensation devra être évitée en recommandant l'augmentation de la dose d'hydrocortisone devant tout stress et en éduquant le malade.

2° L'INSUFFISANCE ANTÉHYPOPHYSIAIRE DE L'ENFANT

L'hypophyse antérieure joue un rôle capital dans la croissance de l'enfant par l'intermédiaire de la STH ; on conçoit donc qu'une insuffisance antéhypophysaire aura des répercussions plus importantes chez l'enfant que chez l'adulte.

I. — FORMES HABITUELLES

Comme chez l'adulte, le déficit peut être tantôt global, tantôt partiel et dissocié. Toutefois, le tableau clinique est dominé par deux signes majeurs : *le nanisme et l'impubérisme.*

1° Insuffisance somatotrope

Elle réalise le nanisme hypophysaire. Ce syndrome semble être deux fois plus fréquent chez le garçon que chez la fille.

■ **Cliniquement** : l'enfant a une taille normale à la naissance et le retard de croissance n'apparaît qu'à partir de la 2^e année de la vie, même si l'atteinte hypophysaire est congénitale.

Ce déficit statural s'accroît très progressivement au fur et à mesure que l'enfant avance en âge pouvant se situer à 4 ou 5 déviations standard de la normale vers l'âge de 7 ans.

Le nanisme hypophysaire est classiquement appelé « nanisme harmonieux » à opposer au nanisme thyroïdien qui est dysharmonieux avec brachyskélie.

En fait, il semble exister une légère macroskélie dans le nanisme hypophysaire : le rapport $\frac{\text{segment inférieur}}{\text{segment supérieur}}$ est légèrement supérieur à 1.

Le déficit en STH est aussi responsable de l'*acromicrie* (inverse de l'*acromégalie*) : ces enfants ont des extrémités de petite taille, un petit nez, les traits peu marqués, la peau fine, le visage infantile, le massif facial peu développé avec un rétrognathisme.

Il existe un certain degré d'adiposité caractérisée par sa répartition facio-cervico-tronculaire.

La musculature faible explique la grande fatigabilité de ces enfants.

Classiquement, le développement intellectuel n'est pas atteint.

■ **Radiologiquement :**

– Le retard d'apparition des points d'ossification est manifeste et l'âge osseux est situé entre l'âge statural et l'âge chronologique : *âge statural* < *âge osseux* < *âge chronologique*.

– Sur la radiographie du crâne, on constate un retard du développement des sinus ; les tomographies de face et de profil de la région sellaïre et suprasellaïre montrent un agrandissement de la selle turcique et surtout des calcifications pathognomoniques d'un craniopharyngiome.

– La tomodensitométrie simple ou avec opacification peut mettre en évidence une lésion expansive intra ou suprasellaïre.

– Comme chez l'adulte, un examen ophtalmologique s'impose avec étude du champ visuel à l'appareil de Goldmann à la recherche d'une compression du chiasma optique.

■ **Biologiquement :** le diagnostic repose sur le dosage radio-immunologique de la STH qui est théoriquement effondrée. Mais, les valeurs normales oscillant entre 0 et 4 ng par ml, on conçoit qu'il soit difficile de mettre en évidence un déficit en hormone de croissance sur son simple dosage statique. Il faut donc recourir à des tests de stimulation de la STH. Le test de stimulation par l'arginine confirme le diagnostic quand il est négatif.

2° *Insuffisance gonadotrope*

■ **Cliniquement :** elle est responsable chez le garçon d'une absence de développement de la verge et des testicules, d'une immaturité des tubes séminifères et d'une rareté des cellules de Leydig à la biopsie.

Chez la fille, il existe une absence de développement des seins et des mamelons, de la vulve et de l'utérus.

■ **Biologiquement :** ce déficit est confirmé par le dosage des FSH et LH plasmatiques qui sont basses et surtout non stimulables par le test à la LRH.

3° *Insuffisance corticotrope*

■ **Cliniquement :** comme chez l'adulte ses manifestations sont discrètes au cours des insuffisances antéhypophysaires (accidents hypoglycémiques, opsiurie), mais l'insuffisance surrénale aiguë est une menace permanente lors d'une infection, d'un traumatisme ou d'un autre stress.

■ **Biologiquement :** l'hypoglycémie est due à la fois au déficit en ACTH et en STH. La cortisolémie est effondrée. Les 17-cétostéroïdes et les 17-hydroxycorticostéroïdes dans les urines des 24 h sont abaissés.

Il faut surtout retenir la correction de ces paramètres biologiques après plusieurs injections de *Synacthène retard*. Le test à la métopirone est négatif. Enfin le test à la lysine-vasopressine permet d'affirmer le niveau hypothalamique du déficit (test positif) ou hypophysaire (test négatif).

4° Insuffisance thyroéotrope

Ici encore, elle est plus discrète que dans l'hypothyroïdie périphérique, mais elle doit être recherchée avec soin car elle doit être traitée avant l'administration d'hormone de croissance.

Ses signes sont les mêmes que chez l'adulte. Lorsqu'elle est marquée, elle risque d'entraîner une dysharmonie et une dysgénésie épiphysaire. Une scintigraphie au technetium 99 m permet d'éliminer une agénésie ou une ectopie thyroïdienne.

Le taux de la TSH est effondré.

Le test à la TRH permettrait d'affirmer le niveau hypothalamique du déficit (test positif) ou hypophysaire (test négatif).

II. – PRINCIPALES FORMES CLINIQUES

Le plus souvent, il s'agit d'une insuffisance antéhypophysaire dominée par le déficit en STH, les autres insuffisances (thyroïdienne, surrénale et gonadique) sont modérées.

- Le déficit isolé en STH n'est pas rare.
- Dans le cadre de ces nanismes hypophysaires, citons deux cas particuliers :
 - Le nanisme décrit par Laron : où il existe un nanisme dit harmonieux de type hypophysaire mais la STH est normale voire élevée. Il s'agit, en effet, d'un défaut de somatomédine plasmaticque (facteur de sulfatation de Daughaday synthétisé en 1957 et d'origine vraisemblablement hépatique) qui est le facteur intermédiaire de l'action de la STH sur le cartilage de conjugaison. Ce nanisme résiste évidemment à l'injection de STH exogène.
 - Le nanisme hypophysaire type MÉRIMÉE (25 cas) : le déficit porte ici sur la STH ou sur la somatomédine. La particularité de ce syndrome est de s'accompagner d'un diabète dû à un défaut de sécrétion de l'insuline. Mais ces enfants diabétiques ayant un déficit en STH ou en somatomédine n'ont jamais développé de microangiopathie diabétique ni d'athérome après 30 ans de recul.
 - Le déficit prédominant en gonadotrophines responsable de l'infantilisme hypophysaire n'est souvent pas diagnostiqué avant la puberté.

III. – CAUSES DE L'INSUFFISANCE ANTÉHYPOPHYSIAIRE DE L'ENFANT

Elles sont, comme chez l'adulte, dominées par les causes tumorales.

- La tumeur la plus fréquente est le *craniopharyngiome* dont le siège peut être intra ou suprasellaire avec des prolongements antérieurs et postérieurs.

Ses signes d'appel sont les céphalées rebelles et l'amputation du champ visuel par compression du chiasma optique pouvant conduire à la cécité.

Le diagnostic repose sur l'élargissement de la selle turcique et surtout sur l'existence des calcifications linéaires pathognomoniques.

L'évolution était presque toujours fatale mais actuellement, grâce à la chirurgie et à la corticothérapie, on peut espérer une survie de l'ordre de 75 % au prix de lourdes séquelles oculaires et de déficit endocrinien qu'il faut compenser.

– *Les autres tumeurs* en cause sont plus rares : hamartomes, gliome du chiasma, pinéalome et histiocytome, dont le pronostic est encore plus sombre que celui du craniopharyngiome.

– *D'autres causes* sont devenues très rares actuellement. Il s'agit de certaines méningites de la base, de séquelles de méningite tuberculeuse ou d'encéphalite.

– Enfin, dans plus d'un tiers des cas, *l'étiologie est méconnue* par les moyens d'investigation actuels, on parle alors de panhypopituitarisme « idiopathique ». Certains auteurs mettent l'accent sur la possibilité d'un déficit génétique.

IV. – TRAITEMENT

■ Comme chez l'adulte, *l'hormonothérapie de compensation des différents déficits glandulaires périphériques* s'impose :

– Compenser le déficit thyroïdote par 3 à 5 gouttes de d-l thyroxine par jour. Les doses doivent être augmentées progressivement.

– Le déficit corticotrope sera corrigé par la prise d'hydrocortisone 2 à 3 comprimés à 10 mg par jour associés à un régime normalement salé.

– Quand à l'insuffisance gonadique, elle ne sera compensée qu'après avoir épuisé toutes les possibilités thérapeutiques agissant sur la croissance, afin d'éviter tout risque de soudure précoce des cartilages de conjugaison.

■ *Compenser le déficit en hormone de croissance* est le point capital du traitement.

L'hormone de croissance est maintenant fabriquée par synthèse bactérienne.

Les résultats sont d'autant meilleurs que le traitement est plus précoce.

Il est impératif de débiter les injections à un âge osseux inférieur à 13 ans.

Il est raisonnable d'espérer un gain moyen de taille de 15 à 18 cm chez le garçon et de 12 cm chez la fille.

LA POST-HYPOPHYSE

I. - INTRODUCTION

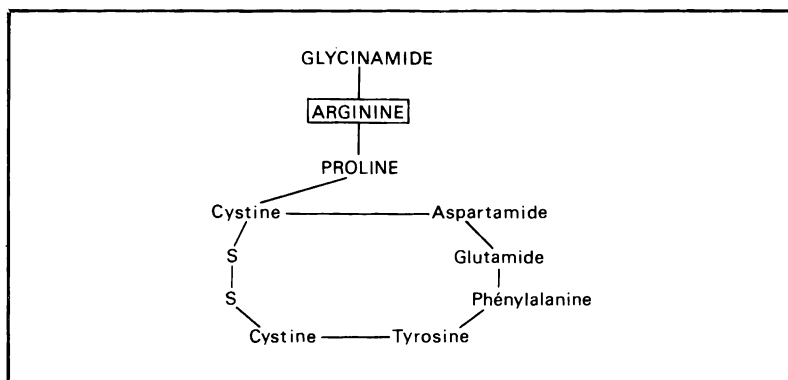
La post-hypophyse intervient dans la physiologie par l'intermédiaire de l'hormone antidiurétique (ADH). Elle participe à la régulation des mouvements de l'eau en agissant sur la réabsorption facultative de l'eau au niveau du rein :

- tout déficit en hormone antidiurétique entraîne un diabète insipide.
- un excès d'hormone antidiurétique réalise le syndrome de Schwartz-Bartter.

La post-hypophyse n'est en fait qu'un relais permettant de stocker et de libérer cette neurohormone dont l'origine est hypothalamique.

1° Nature de l'ADH

L'ADH ou, chez l'homme, l'arginine-vasopressine est un octapeptide dont la structure est la suivante :



Structure de l'hormone antidiurétique

Cette structure est spécifique pour l'homme (chez le porc, l'arginine est aussi remplacée par la lysine). Il est à noter que chez l'homme, la lysine vasopressine est aussi un puissant stimulant de la sécrétion d'ACTH.

2° Synthèse et sécrétion

L'ADH est synthétisée au niveau des noyaux supra-optique et paraventriculaire. Elle est transportée le long des fibres nerveuses (groupées en tractus supra-optico-infundibulaire) vers la post-hypophyse. Une structure porteuse, la neurophysine, semble intervenir dans le transport des granules de neurosécrétion. L'ADH est stockée ensuite au niveau de la post-hypophyse.

3° Métabolisme

L'ADH est libérée dans la circulation sous l'influence de stimuli variés (voir plus loin). La demi-vie de l'hormone est courte (10 à 20 minutes). La vasopressine est catabolisée essentiellement dans son organe cible, le rein (2/3) et accessoirement dans le foie (1/3).

II. – ACTIONS PHYSIOLOGIQUES, CLAIRANCE DE L'EAU LIBRE

1° Action rénale

L'ADH a pour rôle d'économiser l'eau libre, c'est-à-dire celle qui n'est pas liée aux solutés (Na^+ , K^+ , CO_3H^- , sulfates, etc.). Le rein filtre en effet 120 ml d'eau par minute (soit 172 l/24 h). Plus de 85 % sont réabsorbés de façon obligatoire au niveau du tube proximal avec le Na^+ . Il reste ainsi 25 litres au niveau distal. Si on admet une diurèse normale de 1,5 l/24 h, il reste 23,5 l dépendant essentiellement de l'ADH.

En fait, la carence absolue en ADH entraîne bien une déshydratation aiguë si elle n'est pas compensée par des boissons mais le calcul montre que la diurèse dépendant de cette carence ne dépasse pas 8 à 12 litres au maximum (la moitié des 23,5 l théoriquement ADH-dépendants).

Il n'en reste pas moins que cette quantité d'eau est suffisante pour concentrer ou diluer le plasma suivant qu'elle est éliminée ou retenue dans l'organisme. Comme la concentration du plasma doit rester constante (290 mOsm/l), on conçoit le rôle fondamental de l'ADH lorsqu'il est nécessaire de diluer du Na^+ ou d'éliminer de l'eau. C'est ce qu'exprime la clairance de l'eau libre (CH_2O) :

- à l'état d'équilibre, elle est égale à 0 (nul besoin d'éliminer ou de retenir l'eau),
- lors d'une hyperconcentration plasmatique, elle est négative (l'organisme retient de l'eau, les urines seront concentrées),
- lors d'une dilution, elle est positive (l'organisme élimine de l'eau, les urines seront diluées).

Le calcul de la CH_2O doit faire abstraction de l'eau liée aux osmolites :

$$\text{CH}_2\text{O} = V - \text{Cosm}$$

où V = volume urinaire ; Cosm = clairance osmolaire,

et comme $C = \frac{UV}{P}$, $CH_2O = V - \frac{U_{osm}}{V_{osm}} \times V$.

Finalement, $CH_2O = V \left(1 - \frac{U_{osm}}{P_{osm}}\right)$.

Ainsi, on voit d'après ce calcul que la clairance de l'eau libre est négative chaque fois que $P_{osm} \geq U_{osm}$, c'est-à-dire lorsque le plasma est concentré. A l'inverse, CH_2O est positive chaque fois que $P_{osm} \leq U_{osm}$, c'est-à-dire chaque fois que le plasma est dilué (fig. 20).

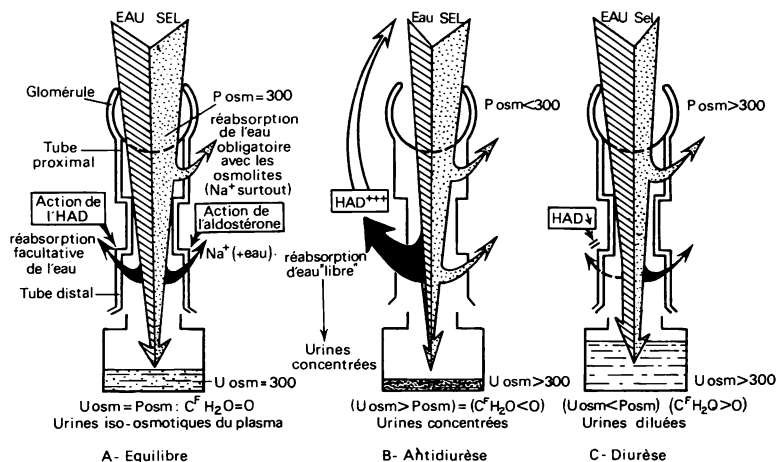


FIG. 20. - Clairance de l'eau libre.

2° Actions extrarénales

L'ADH semble jouer un rôle direct sur un certain nombre de tissus (vessie, peau, glandes salivaires) mais plus chez l'animal que chez l'homme.

3° Mécanismes d'action

L'ADH se fixe sur les cellules du tube rénal distal et provoque l'activation de l'adényl-cyclase. Par l'intermédiaire de l'AMPc, la cellule rénale synthétise une protéine enzymatique qui agit sur le pôle urinaire et permet l'ouverture de pores intercellulaires (en dépolymérisant la membrane). L'eau passe ainsi de la lumière du tubule vers l'interstitium rénal.

4° Régulation de la sécrétion

Un certain nombre de facteurs jouent un rôle essentiel dans la sécrétion de l'ADH (fig. 21). Parmi ceux-ci l'osmolarité et la volémie sont certainement les plus importantes.

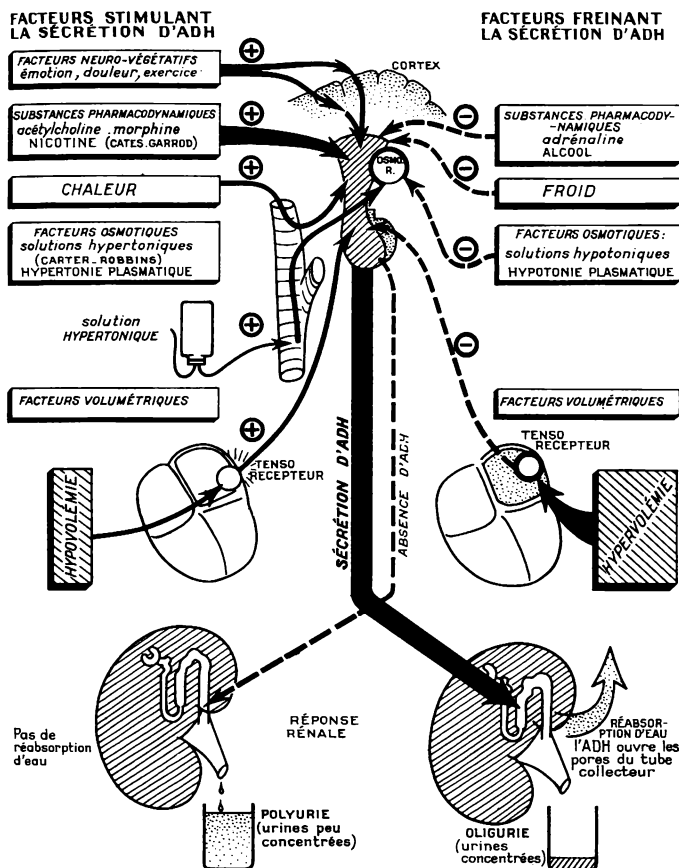


FIG. 21. – *Post-hypophyse* (actions physiologiques de l'ADH et régulation de la sécrétion).

a) l'osmolarité

L'augmentation de l'osmolarité (perte d'eau ou excès de Na^+) stimule la sécrétion d'ADH, alors que la baisse de l'osmolarité (excès d'eau ou perte de Na^+) provoque l'effet inverse.

C'est au niveau d'osmo-récepteurs hypothalamiques que ces conséquences sont enregistrées. C'est à ce niveau qu'agit, par exemple, la perfusion i.v. de soluté hypertonique de NaCl pour réduire la diurèse (épreuve de Carter-Robins).

b) La volémie

L'excès volémique freine la sécrétion d'ADH, tandis que l'hypovolémie la stimule. C'est au niveau de volo-récepteurs situés dans l'oreille droite et agissant par voie nerveuse (empruntant les fibres du X) que les variations volémiques sont enregistrées.

A. – DIABÈTE INSIPIDE

Le diabète insipide est une maladie résultant de l'impossibilité de réabsorber l'eau au niveau rénal, ceci étant la conséquence d'une carence absolue ou relative en hormone antidiurétique. Le diabète insipide pose donc deux problèmes :

- D'une part, en faire le diagnostic sur des éléments cliniques et biologiques.
- D'autre part, en rechercher la cause.

La thérapeutique dépendra évidemment de ces deux éléments.

I. – SIGNES CLINIQUES

Dans l'ensemble, les signes cliniques du diabète insipide apparaissent brutalement ou de façon rapidement progressive. Ils sont marqués par deux éléments : la *polyurie* et la *polydipsie*.

■ **La polyurie** est le maître-symptôme du diabète insipide car elle est importante et permanente. Le volume des urines atteint facilement 8 à 10 l/24 h. Dans certains cas même, la polyurie peut atteindre 15 à 20 l. Dans d'autres cas, le volume urinaire est moins important, mais l'aspect des urines est très caractéristique. Ce sont des urines pâles, « comme de l'eau », peu concentrées.

Elles ne contiennent aucun élément anormal tel que glucose, protéines...

La densité urinaire le matin à jeun mesurée à l'aide d'un densimètre, ne dépasse pas 1001 à 1002.

L'osmolalité est inférieure à 100 mOsm/l.

■ **La polydipsie** accompagne toujours la polyurie. Elle a trois caractéristiques : elle est impérieuse, insatiable, et ininterrompue. Le malade est en effet obligé de boire, mais malgré les quantités importantes de boissons absorbées, il n'arrive pas à étancher sa soif, de sorte que la nature des liquides importe peu. Enfin, le malade boit de façon permanente, aussi bien le jour que la nuit, où la soif le réveille.

Au total, le syndrome polyuro-polydipsique est très caractéristique mais, dans l'ensemble, contraste avec une conservation assez remarquable de l'état général lorsque le malade n'est ni hyperhydraté (il peut alors se plaindre de céphalées, quelques nausées), ni déshydraté (lorsqu'il ne dispose pas de liquide en quantité suffisante ou lorsque, pour une raison particulière comme une perte de connaissance, il cesse de boire ou encore en cas de lésion des dipso-récepteurs perturbant le mécanisme de la soif).

L'examen clinique est particulièrement pauvre et ne retrouve aucun élément pathologique susceptible d'expliquer cette polyuro-polydipsie. Le contraste entre l'absence de signes généraux et physiques et l'importance des manifestations fonctionnelles est très évocateur de diabète insipide.

II. – SIGNES BIOLOGIQUES

1° Examens courants

Lorsque le malade est en état d'équilibre hydrique, c'est-à-dire lorsque les apports sont suffisants et équilibrent les pertes, il n'y a pas de manifestations

biologiques capables de permettre d'évoquer un diabète insipide. En effet :

- *La numération globulaire et la formule sanguine* sont normales. Il peut exister une légère anémie de dilution en cas d'hyperhydratation.

- *L'ionogramme sanguin* est tout à fait normal (Na^+ , K^+ , Cl^- , CO_3H^- , protides).

- *L'ionogramme urinaire* sur 24 heures est également normal.

Finalement, le diagnostic repose sur les épreuves dynamiques. Celles-ci ont un double intérêt : d'autre part, elles permettent de préciser la nature du trouble, et d'autre part de distinguer le diabète insipide de la potomanie, qui est le diagnostic différentiel le plus difficile à établir.

2° Epreuves dynamiques

Dans le diabète insipide, les épreuves dynamiques sont de deux ordres : d'une part, la restriction hydrique, qui permet de déterminer s'il existe ou non des possibilités de sécrétion d'hormone antidiurétique ; d'autre part, les épreuves de stimulation permettant d'apprécier la quantité d'hormone antidiurétique capable d'entrer en jeu pour réduire le diabète insipide.

a) L'épreuve de restriction hydrique

Cette épreuve doit être faite en milieu hospitalier. Elle n'est en effet pas dénuée de risques, car la déshydratation au cours du diabète insipide peut être rapide.

- **Technique.** Cette technique est simple ; elle consiste, après avoir fait uriner le malade, l'avoir pesé, à l'allonger au repos au lit. Le pouls, la pression artérielle, sont surveillés toutes les 15 minutes, tandis que l'on recueille le volume urinaire toutes les demi-heures dans des bocal numérotés. L'épreuve est poursuivie tant que le malade est jugé capable de la supporter sans inconvénients. Les signes alarmants sont l'angoisse, l'apparition de petits signes de déshydratation débutants : sécheresse des muqueuses, soif très vive, accélération du pouls et surtout baisse de la pression artérielle.

Les examens biologiques permettent d'objectiver ce syndrome de double déshydratation extra et intra-cellulaire, comme en témoignent de façon évidente l'hémoconcentration objectivée par l'élévation de l'hématocrite, de la prothrombine et la natrémie, et surtout l'augmentation de l'osmolalité plasmatique, témoignant plus directement de la déshydratation intra-cellulaire. C'est cette association entre une déshydratation obligatoire et l'impossibilité pour le rein de concentrer les urines qui est caractéristique du diabète insipide. Ce fait est exprimé par la mesure de la clairance de l'eau libre, qui est positive tout au long de l'épreuve. L'A.D.H. plasmatique ne s'élève pas.

b) Les épreuves de stimulation de la sécrétion de l'hormone antidiurétique

Deux épreuves permettent d'apprécier la sécrétion de l'hormone antidiurétique : la première est l'épreuve d'hyperosmolarité provoquée par la surcharge en sel, la deuxième est l'épreuve à la nicotine.

■ L'épreuve d'hyperosmolarité provoquée :

Plutôt que d'utiliser l'épreuve classique de Carter et Robbins ou la technique modifiée par J. Decourt ou le test à la nicotine, il est plus simple d'étudier

la réponse à la stimulation de la sécrétion d'A.D.H. sous l'influence d'une charge aiguë en sel.

En cas de diabète insipide, le taux d'ADH. plasmatique ne se modifie pas sous l'influence de l'hyperosmolarité induite.

L'A.D.H. de base est à un taux bas en cas de diabète insipide vrai d'origine hypothalamo-hypophysaire et à une valeur élevée dans le diabète insipide néphrogénique.

3° Épreuves particulières à la fois diagnostiques et thérapeutiques

Dans le diabète insipide, un certain nombre de tests ont été mis au point, afin d'essayer de déterminer la réponse de la régulation du couple hypothalamo-hypophyso-rénal sous l'influence soit de la privation en sel, soit d'un certain nombre de produits.

a) le test de restriction en chlorure de sodium

La restriction en chlorure de sodium améliore le diabète insipide dans la mesure où elle entraîne une réduction de la « soif supplémentaire ». Le malade est ainsi ramené dans les conditions de base, et la polyurie dans l'ensemble diminue d'environ 1,5 à 3 litres au cours des 24 heures.

b) Le test au chlorothiazide

Le chlorothiazide (*Diurilix*) est un diurétique qui, dans les conditions normales, entraîne l'élimination d'urines riches en chlorure de sodium. Au cours du diabète insipide, paradoxalement, son administration entraîne une réduction importante de la diurèse sans négativer la CH_2O . Le mécanisme de cet effet paradoxal est obscur ; on l'explique en partie par la perte de sel que ce médicament entraîne.

c) Les tests proprement thérapeutiques

Un certain nombre de produits sont susceptibles d'entraîner une réduction de la polyurie au cours du diabète insipide, probablement en potentialisant les très faibles quantités d'hormone antidiurétique qui reste en circulation. Actuellement, trois produits sont utilisés pour faire des tests : le chlorpropamide (*Diabinèse*), le clofibrate (*Lipavlon*), la carbamazépine (*Tégrétol*). Le premier agit en potentialisant l'effet de l'A.D.H. sur le tubule rénal ; les deux derniers en augmentant la sécrétion hypothalamique d'A.D.H.

Les épreuves se déroulent toujours de la même façon. Le malade subit une mesure de la clairance de l'eau libre sur les échantillons d'urine au cours des 24 heures, ou mieux sur des échantillons d'urine fractionnés au cours des 24 heures en trois périodes (8 h à 14 h, 14 h à 19 h, 19 h à 8 h) par exemple. L'administration de ces produits provoque une diminution importante de la polyurie insipide et surtout une concentration urinaire mesurable soit par les densités, soit par les osmolarités urinaires. On ne peut affirmer que ces produits réalisent un équilibre parfait que dans la mesure où ils négativent la clairance de l'eau libre. Ces épreuves thérapeutiques ont un intérêt majeur car elles permettent de prévoir le traitement le meilleur pour équilibrer ces malades

sans avoir à employer la poudre post-hypophysaire dont on connaît les propriétés allergisantes à long terme.

d) L'administration de poudre post-hypophysaire

C'est un test qui a surtout pour intérêt de distinguer le diabète insipide par insuffisance en hormone antidiurétique du diabète néphrogénique, où il s'agit d'une insensibilité du tubule rénal. Dans le diabète insipide vrai, l'administration de poudre post-hypophysaire entraîne toujours une négativation de la clairance de l'eau libre.

4° Dosages radio-immunologiques de l'ADH et des neuropeptides

Leur taux peut être normal mais ne s'élève pas lors de l'épreuve de restriction hydrique ni de la charge en sel ; leur taux basal est élevé dans le diabète insipide néphrogénique.

III. – ASPECTS CLINIQUES

1° Formes associées à des signes d'insuffisance antéhypophysaire

Le diabète insipide peut être associé à des signes d'insuffisance antéhypophysaire ; en particulier, on doit souligner l'intérêt de l'association à un déficit en ACTH, ce qui entraîne une insuffisance surrénale. Dans ces cas, l'oligurie et la fuite sodée diminuent apparemment l'importance du diabète insipide. Celui-ci réapparaît lors du traitement de l'insuffisance surrénale. Dans l'ensemble, ces formes associées succèdent à des lésions acquises (tumeur par exemple de la région hypothalamo-hypophysaire) ou provoquées par la neurochirurgie.

2° Formes étiologiques

Le diabète insipide est une maladie relativement rare dont on peut distinguer deux causes :

– **Les causes acquises** sont de loin les plus fréquentes ; tout diabète insipide doit faire entreprendre une exploration complète de la région hypothalamo-hypophysaire à la recherche de :

- séquelles de traumatisme ou d'intervention chirurgicale ;
- surtout une *tumeur* de la région infundibulo-tubérienne : ces tumeurs sont le plus souvent développées aux dépens du tissu nerveux (méningiome, gliome) ou de la poche de Rathke (craniopharyngiome).
Il s'agit beaucoup plus rarement d'une tumeur hypophysaire.

Une maladie de système avec localisation hypophyso-hypothalamique est plus rarement en cause ; ce peuvent être : une sarcoïdose, une hémopathie (leucémie surtout), enfin une réticulo-histiocytose ou maladie de Hand-Schüller-Christian.

Plus exceptionnellement encore il pourra s'agir de séquelles de méningite en particulier tuberculeuse avec arachnoïdite de la base.

– **Les diabètes insipides primitifs** sont beaucoup plus rares et répondent souvent à une étiologie familiale.

Le caractère idiopathique d'un diabète insipide ne sera retenu qu'après avoir recherché avec insistance une tumeur de la région hypothalamique à l'aide de scanners cérébraux.

IV. – DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic différentiel du diabète insipide se pose dans des circonstances assez différentes. En effet, dans l'ensemble le diagnostic de diabète insipide est facile lorsqu'il succède à une intervention neurochirurgicale, mais dans les autres cas le problème se pose de savoir s'il s'agit d'un vrai diabète insipide ou d'une *potomanie*, d'est-à-dire d'un trouble du comportement qui provoque chez le sujet un besoin impérieux de boire. La quantité de liquide absorbée dans les potomanies peut être très supérieure à celle qui est absorbée dans les diabètes insipides. De fait, la polyurie est également très importante, et souvent même beaucoup plus importante que dans les vrais diabètes insipides. Le diagnostic est donc important à poser, car le traitement est entièrement différent.

1° Dans les cas typiques

Le diagnostic est relativement facile et repose sur des arguments cliniques et biologiques.

– Cliniquement :

– *Dans le diabète insipide.* Le début est en général brusque ou assez rapide, et fréquemment on retrouve une cause : traumatisme ou chirurgie hypothalamo-hypophysaire, maladie infectieuse, hémopathie ou maladie de système.

– *Dans la potomanie.* Le début peut être brutal, mais généralement il est plus progressif, et surtout on ne retrouve aucune cause organique au syndrome polyuro-polydipsique. Par contre, un terrain psychologique particulier est mis en évidence, le malade étant souvent un névrosé. La cause déclenchante de ce syndrome est souvent un traumatisme psychologique.

Surtout, fait important, le syndrome polyuro-polydipsique est souvent variable d'un jour à l'autre dans son intensité, alors qu'il est relativement fixe dans le diabète insipide.

– Biologiquement :

– *Dans la potomanie.* La restriction hydrique est plus ou moins bien supportée, mais, si elle entraîne une angoisse, la déshydratation et l'hémoc concentration restent en général moins importantes que dans le diabète insipide. La clairance de l'eau libre diminue et peut même se négativer, ce qui élimine un diabète insipide.

La restriction sodée réduit de plus de moitié le syndrome polyuro-polydipsique.

L'épreuve aux diurétiques et aux produits médicamenteux donne dans l'ensemble les mêmes résultats que dans le diabète insipide. Il est à signaler que, dans les cas de potomanie, l'épreuve au chlorothiazide est assez intéressante dans la mesure où la réduction hydrique qu'elle entraîne est moins importante que dans le diabète insipide.

L'épreuve de charge sodée déclenche une franche montée de l'A.D.H., ce qui permet d'affirmer la potomanie.

**Tableau XII – Tests utilisés
pour le diagnostic des carences en ADH.**

Test utilisé pour le diagnostic	Résultat théorique		Valeur discriminative lorsque le résultat est correct	Fréquence des fausses réponses (approximative)
	Diabète insipide	Potomanie		
<i>Restriction hydrique</i>	Diurèse stable CH ₂ O stable +	Diurèse ↘ CH ₂ O ↘	+++ +++	90 % si l'ingestion d'eau est > 5 l et dure plus de 15 jours
<i>Test au chlorothiazide</i>	Diurèse ↘	Diurèse stable	++	?
<i>Tests au clofibrate et à la carbamazépine</i>	Diurèse ↘ si réserve en ADH		0	Pas de fausses réponses La diurèse diminue s'il existe une réserve d'ADH
<i>Injection I.V. de 8 g de sel</i>	ADH impavide	ADH ↗	+++	Recul insuffisant pour juger ce test

2° Dans les cas difficiles

Ces cas sont évidemment les plus nombreux, et le diagnostic reste hésitant pour trois raisons :

- Parce que les diabètes insipides authentiques peuvent guérir mais que le malade, ayant gardé l'habitude de boire, urine en quantité excessive. Ce sont les diabètes insipides auto-entretenus.
- Parce que les potomanies prolongées inhibent la sécrétion d'hormone antidiurétique : ce sont les diabètes insipides induits.
- Parce qu'il existe des perturbations primitives du centre de la soif, à la suite par exemple de tumeur hypothalamo-hypophysaire, de traumatisme ou d'intervention chirurgicale, qui se comportent exactement comme des diabètes insipides.

3° D'une manière générale

Dans tous ces cas, prennent de la valeur :

- En faveur du diabète insipide : l'impossibilité de négativer la clairance de l'eau libre quelle que soit l'épreuve employée.
- En faveur de la potomanie : possibilité, même partielle, de concentrer les urines. A cet égard, l'épreuve au chlorothiazide est un bon élément diagnostique.

L'épreuve de déconditionnement reste en fait la seule épreuve déterminante. Elle consiste à persuader le malade qu'il peut réduire ses boissons, ce que l'on fait par une psychothérapie bien conduite en s'aidant d'un régime désodé, et d'un des produits que nous avons envisagés (carbamazépine, clofibrate). Le remplacement progressif du traitement utilisé par du placebo est nécessaire et, lorsque le malade aura été suffisamment déconditionné, l'on pourra supprimer complètement toute thérapeutique. Cette épreuve n'est évidemment pas réalisable jusqu'à son terme lorsqu'il s'agit d'un vrai diabète insipide.

V. – TRAITEMENT

– *Dans le diabète insipide par carence absolue en ADH.* Le seul traitement possible est l'administration de l'hormone manquante. Elle se fait au mieux actuellement par une pulvérisation dans chaque narine 3 à 6 fois par jour de lysine vasopressine (*Diapid*, ®), ou 1 à 3 instillations par jour d'arginine vasopressine (*Minirin* ®).

– *Dans les diabètes insipides partiels,* la carbamazépine (*Tégrétol*) à la dose de 200 à 600 mg/j ou le clofibrate (*Lipavlon*) à la dose de 1 500 mg/j sont efficaces.

– *Dans certains diabètes insipides sans insuffisance hypophysaire,* le chlorpropamide (*Diabinèse*) à raison de 250 à 500 mg/j est également très efficace, mais le risque d'hypoglycémie n'est pas négligeable, car il s'agit, rappelons-le, d'un sulfamide hypoglycémiant.

B. – SYNDROME DE SÉCRÉTION INAPPROPRIÉE D'HORMONE ANTIDIURÉTIQUE (SIADH) (Syndrome de Schwartz-Bartter)

I. – DÉFINITION

Ce syndrome décrit par Schwartz et Bartter en 1957, est caractérisé par une sécrétion trop importante et inadaptée d'ADH, ce qui entraîne l'impossibilité pour le rein de diluer les urines. Il s'ensuit une hyperhydratation de l'organisme avec hyponatrémie.

II. – PHYSIOPATHOLOGIE

1° La cause du syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH)

Il se pose un certain nombre de problèmes :

– *L'hypersécrétion d'origine hypothalamique* peut être en cause. Elle est en général due à une « irritation » des centres hypothalamiques par un processus inflammatoire,

tumoral, vasculaire ou métabolique local. Tout processus primitivement ou secondairement intracrânien peut être responsable d'un SIADH.

– *L'hypersécrétion d'ADH ou d'une substance à activité ADH* est responsable à partir d'un tissu néoplasique quelconque dont on sait la propension à élaborer des chaînes polypeptidiques variées.

– *La potentialisation de l'action de l'ADH* au niveau du tube rénal est possible. Elle est bien connue lorsqu'on emploie le chlorpropamide, grand pourvoyeur des SIADH iatrogènes.

– Enfin, *le syndrome de sécrétion inappropriée en hormone antidiurétique le plus pur* résulte du traitement adéquat d'un diabète insipide par les substances à action ADH (lysine-vasopressine ou extrait post-hypophysaire) et de trop grandes ingestions d'eau.

2° Les manifestations de la sécrétion non freinable de l'ADH

– **La rétention hydrique** : elle est constante, vérifiable par la mesure de la masse sanguine et des compartiments liquidiens. Toutefois, elle est limitée à 3 ou 4 litres comme s'il y avait à l'état d'équilibre un phénomène « d'échappement » hydrique, comme nous le reverrons. Par contre, une surcharge « aiguë » en eau ne peut être éliminée et déclenche des troubles très graves. En tout état de cause, l'hémodilution est constante.

– **La fuite sodée** : une certaine quantité de sodium retrouvé dans les urines est due à l'expansion des compartiments liquidiens qui déclenche une augmentation de la filtration glomérulaire et donc de l'excrétion du Na^+ .

Mais le bilan sodé demeure négatif, même en cas d'apport sodé important. Il y a une fuite supplémentaire du Na^+ non corrigable et dont l'explication demeure incomplète :

- ce n'est pas un hypoaldostérisme déclenché par une hypervolémie. D'ailleurs, l'administration de spironalactone ne positive pas le bilan sodé ;
- Il semble s'agir d'un facteur de fuite sodée (3^e facteur) directement en rapport avec l'hypervolémie et qui provoque l'inhibition de la réabsorption du Na^+ au niveau du tube contourné proximal.

Cette fuite sodée due au 3^e facteur est inhibée par la compression de la veine cave inférieure expérimentalement mais aussi en clinique.

– **L'état d'équilibre** explique qu'une sorte d'échappement à l'action de l'ADH se produise portant non seulement sur l'expansion des volumes liquidiens de l'organisme, mais également sur le pool sodé. Ainsi, lorsque la natrémie est autour de 110 à 120 mEq/l, toute ingestion sodée se retrouve dans les urines et toute restriction sodée s'accompagne d'une diminution du sodium urinaire. Ces deux phénomènes : équilibre hydrique et équilibre sodé (à un niveau supérieur) semblent en relation avec :

- une réduction de l'hypertonie de la médulla rénale due à une diminution de la réabsorption sodée dans l'anse de Henle ;
- une réduction de la perméabilité du néphron à l'eau résultant de l'hypotonie prolongée des liquides circulants (ce qui entraîne l'absence d'équilibre osmotique entre la lumière du tubule rénal et l'interstitium).

Ces deux mécanismes expliquent que le rein reste indifférent à une surcharge hydrique modérée ou à une surcharge sodée à condition que l'eau et le sel soient en rapport constant et régulier.

– **Les ruptures de l'état d'équilibre** proviennent du fait que l'ADH n'étant pas freinable, le rein ne peut plus diluer l'urine de façon maximale pour une charge osmotique donnée. Par exemple, si le sujet absorbe 4 300 mOsm et 2 l d'eau, il doit normalement éliminer 2 l d'eau à 200 mOsm/l, urines hypotoniques par rapport au plasma ; s'il ne peut éliminer que 1,8 l, l'osmolarité étant de 220 mOsm/l, les urines seront bien hypotoniques apparemment mais le bilan hydrique sera positif de 0,2 l. *Il n'est donc pas indispensable que les urines soient hypertoniques par rapport au plasma pour qu'il*

y ait SIADH bien que ce soit le cas le plus fréquent. On conçoit bien que, si le rein est capable d'éliminer n'importe quelle surcharge osmotique brutale, il n'est pas capable d'éliminer la surcharge hydrique brutale. Il en résulte que le seul traitement du SIADH sera la restriction hydrique.

– **Conséquences pratiques :** Sur le plan du diagnostic le SIADH est le plus souvent découvert à l'examen systématique devant une hyponatrémie-hypernatrurie. Les épreuves de freinage de l'ADH (à l'alcool par exemple) seront négatives. Les épreuves de surcharge (en eau, sel) ne sont interprétables que si l'on connaît bien la possibilité d'un nouvel équilibre : ce qu'il faut mettre en évidence, c'est l'impossibilité pour le rein de diluer l'urine de façon maximale pour une charge osmotique donnée.

Seuls les dosages d'ADH seront formels.

III. – MANIFESTATIONS CLINIQUES

1° Circonstances de découverte

– Dans un certain nombre de cas le SIADH entraîne des *manifestations cliniques* essentiellement nerveuses et/ou digestives qui attirent l'attention et permettent d'évoquer un trouble de l'hydratation de l'organisme. Cette éventualité est à vrai dire assez rare et les signes cliniques égarent plus souvent qu'ils n'orientent.

– Ailleurs, c'est au cours d'une *affection susceptible de se compliquer de SIADH* que la recherche systématique du syndrome se solde par un résultat positif (ainsi au cours du cancer bronchique à petites cellules).

– Le plus souvent, c'est une découverte lors d'examens biologiques systématiques, en particulier la mise en évidence d'une *hyponatrémie* profonde.

Une fois le diagnostic de SIADH posé, on s'acharnera alors à découvrir un cancer que ce syndrome aura révélé à un stade de début, curable par la chirurgie.

2° Formes habituelles du SIADH

Dans l'ensemble, le SIADH se manifeste de façon assez stéréotypée pour que le diagnostic puisse être facilement évoqué pour peu qu'on y pense.

a) Les signes cliniques

Ils sont inconstants mais d'autant plus importants que l'hypotonie plasmatique est sévère. Ils réalisent les signes d'une « intoxication par l'eau ».

– *Signes généraux :* il existe une asthénie souvent marquée à la fois d'effort et de repos et une anorexie profonde, persistante, globale pour les aliments et les boissons.

– *Signes digestifs :* ce sont essentiellement des nausées et parfois des vomissements non expliqués par une pathologie déterminée, ils sont apparemment isolés.

– *Signes nerveux :* ce sont avant tout des modifications de l'humeur et du psychisme. Ces malades sont irritables, hostiles, peu coopérants et surtout volontiers confus, désorientés, obnubilés. La somnolence est très importante. Lorsque les troubles biologiques sont suffisamment profonds on peut retrouver une diminution ou une abolition des réflexes ostéotendineux, des parésies ou même des paralysies, un signe de Babinski, des syndromes bulbaires ou pseudo-bulbaires.

Au maximum, peuvent survenir des crises convulsives et le malade sombre dans un coma de plus en plus profond.

En conclusion, les manifestations cliniques n'ont rien de spécifique et ce n'est souvent que par le contexte que l'on est amené à demander un ionogramme sanguin qui, dès lors, oriente le diagnostic.

b) Les signes biologiques indirects

Ils reflètent deux éléments fondamentaux : l'inflation hydrique des différents compartiments de l'organisme et la perte urinaire de sel.

■ L'ionogramme sanguin :

– L'hyponatrémie est le symptôme fondamental. Elle est constante, plus ou moins profonde, habituellement aux environs de 120 mEq/l. Toutefois, des chiffres bien inférieurs ne sont pas rares vers 100 à 110 mEq/l.

– L'hypochlorémie est parallèle à l'hyponatrémie.

– La baisse des protides sanguins et la chute de l'hématocrite reflètent à l'évidence l'hémodilution en rapport avec la rétention hydrique.

Dans le sang, le taux de l'urée, de la créatinine et de l'acide urique est bas.

– L'osmolalité plasmatique est très basse. Elle peut être calculée à partir de la formule $POsm = [Na^+ (mmol/l) + 10] \times 2 + \text{glycémie (mmol/l)}$. Elle dépasse rarement 270 mOsm/kg.

■ L'ionogramme urinaire. Trois éléments sont caractéristiques :

– D'une part, la perte sodée. Le bilan sodé négatif est une des caractéristiques fondamentales. Cette perte sodée n'est pas en rapport avec un déficit en stéroïdes surrénaliens et n'est pas améliorée par une surcharge en gluco ou minéralo-corticoïdes. Elle n'est pas non plus liée uniquement à une augmentation de la filtration glomérulaire comme nous le reverrons.

– D'autre part, l'élimination des 24 heures des autres électrolytes est normale.

– Enfin, le plus souvent l'osmolalité urinaire est élevée, hypertonique, par rapport au plasma. Mais cette mesure isolée a peu de valeur, ce qui compte est la mesure de la clairance de l'eau libre.

■ La clairance de l'eau libre est constamment négative. Ceci est un fait essentiel mais il est important pour l'affirmer que la mesure soit faite au moins sur trois échantillons d'urines dans les 24 heures.

■ Les compartiments liquidiens de l'organisme. Ces explorations sont plus complexes mais deviennent nécessaires dès qu'un SIADH est suspecté sur les données des ionogrammes sanguins et urinaires ;

– l'augmentation de la masse sanguine constitue un appoint important pour le diagnostic et est presque constante ;

– l'élévation de l'eau totale est également un stigmate fondamental mais plus difficile à mesurer que la masse sanguine. Elle est liée à l'augmentation de la masse sanguine et surtout des volumes extra-cellulaires. Toutefois, l'excès

total en eau dépasse rarement quatre litres, du fait d'un « phénomène d'échappement » que nous reverrons et cette inflation hydrique modérée explique probablement l'absence d'œdèmes.

■ **Les épreuves dynamiques** n'ont pas toutes la même valeur ni les mêmes conséquences : les épreuves qui visent à corriger les troubles (restriction en eau et surcharge en sel) sont les meilleures et les moins dangereuses. Celles qui visent à démasquer les formes frustes (surcharge en eau et restriction en sel) sont discutées.

– **L'épreuve de restriction en eau** consiste à administrer 500 à 800 ml d'eau au maximum par 24 heures.

C'est une épreuve à la fois diagnostique et thérapeutique. Elle améliore l'état clinique et l'état biologique de ces malades. Dans un premier temps, l'ionogramme sanguin se normalise avec ascension de la natrémie puis la natriurèse baisse. Le poids diminue de 2 à 4 kg, traduisant l'élimination du surplus hydrique stocké dans l'organisme.

– **L'épreuve de surcharge en sel.** La perfusion de 400 à 800 mEq de Na⁺ (suivant les auteurs) ne provoque qu'une élévation transitoire de la natrémie et est rapidement suivie par l'élimination dans les urines de la quasi-totalité du sodium administré.

– **L'épreuve de surcharge en eau** consiste à administrer 15 à 20 ml/kg de poids et à étudier les ionogrammes sanguins et urinaires et la clairance de l'eau libre. Normalement, cette surcharge est éliminée en 4 heures et la densité ou mieux l'osmolarité des urines devient inférieure à celle du plasma. Dans ces conditions, la clairance de l'eau libre devient positive. Dans le SIADH, l'épreuve de surcharge en eau augmente habituellement l'hyponatrémie et ne permet pas de positiver la CH₂O. Mais cette épreuve peut être dangereuse.

– **L'épreuve de restriction en sel** a pour but de démasquer une hyponatrémie fruste. Elle entraîne une hypotonie plasmatique importante dans la mesure où la fuite urinaire de sodium continue.

Une telle épreuve est parfois réalisée involontairement par l'administration de diurétiques qui provoquent une diurèse sodée et risquent d'entraîner une intoxication aiguë par l'eau.

■ **Les dosages de l'hormone antidiurétique.** La mise en évidence d'un excès d'ADH constitue en fait la seule preuve formelle de la SIADH.

L'excès d'ADH peut être recherché dans le plasma, dans les urines, dans une tumeur.

- *Les dosages biologiques* mesurent l'activité antidiurétique d'un prélèvement sur un récepteur approprié (habituellement le rat éthanolisé maintenu en diurèse constante);
- *Les dosages radio-immunologiques* de l'arginine vasopressine et des neurophysines permettent une meilleure sensibilité et surtout une reproductibilité bien supérieure.

Il faut souligner pourtant que seul un résultat positif est de bonne valeur. Par contre, l'absence de taux élevés d'ADH dans un SIADH n'élimine nullement le diagnostic.

IV. – FORMES PARTICULIÈRES DU SYNDROME DE SÉCRÉTION INAPPROPRIÉE D'HORMONE ANTIDIURÉTIQUE

1° Formes symptomatiques

Ces formes sont caractérisées par le fait que les urines sont apparemment isotoniques, voire même hypotoniques par rapport au plasma. Ceci peut être réalisé de plusieurs façons :

- **Au cours des compressions de la veine cave inférieure.** Expérimentalement comme en pathologie, la compression de la VCI prévient ou abolit la perte sodée, provoquée par l'expansion des volumes liquidiens.

- **Au cours des inflations hydriques aiguës,** l'effet antidiurétique est « dépassé » et la dilution des urines peut être importante (en rapport probable avec l'augmentation du flux plasmatique rénal).

- **Par phénomène « d'échappement »** conduisant à un nouvel équilibre dans lequel l'organisme est en inflation hydrique et en hyponatrémie « stable ».

Dans cet état tout apport sodé est retrouvé dans les urines, sans qu'il soit possible de préciser quel est le phénomène d'adaptation exact.

De plus, les urines peuvent être hypotoniques par rapport au plasma (en apparence il n'y a pas de SIADH) pour peu que les apports hydriques soient modérés.

L'inflation hydrique ne peut alors être mise en évidence que sur le bilan des entrées et des sorties d'eau et de sodium.

Dans tous ces cas, les épreuves dynamiques peuvent être précieuses pour affirmer le diagnostic.

2° Formes étiologiques

La découverte d'une cause possible à l'origine du SIADH permet souvent d'étayer le diagnostic, et a une importance pronostique et thérapeutique fondamentale.

■ **Le cancer bronchique à petites cellules** est la cause la plus fréquente. Le SIADH est en général dû à la sécrétion par la tumeur d'un matériel antidiurétique identique à l'ADH ou très proche. Cette sécrétion a activité ADH est souvent très importante et n'est pas freinable par l'alcool ou les hydatoïnes.

■ **D'autres tumeurs peuvent être en cause :** cancer de l'estomac, du pancréas, lymphosarcome, réticulosarcome, etc.

■ **Les affections du système nerveux :**

- *tumorales* : bénignes et surtout malignes ;
- *infectieuses* : méningites purulentes ou tuberculeuses, encéphalite herpétique, polyradiculonévrite de Guillain-Barré ;
- *vasculaires* : hémorragie sous arachnoïdienne ;
- *traumatiques* : traumatismes crânio-cérébraux ;
- « *essentiels* » : épilepsies ;
- on en rapprochera certaines crises psychotiques aiguës.

■ **Parmi les affections métaboliques**, la porphyrie aiguë intermittente.

■ **Parmi les causes iatrogènes** : les anesthésiques généraux, les barbituriques, surtout les opiacés ont été rendus responsables de SIADH. La cause la plus pure est évidemment réalisée par le traitement trop énergique du diabète insipide, soit par les hormones post-hypophysaires, soit même par le chlorpropamide (*Diabinèse*).

Un traitement médicamenteux du diabète insipide doit toujours s'accompagner d'un bon contrôle des ingestions d'eau.

■ **Enfin certaines anti-diurèses** bien connues ont pu récemment être rapportées comme étant dues à un SIADH telle l'oligurie avec hyponatrémie des pneumonies aiguës bactériennes et de certaines tuberculoses pulmonaires étendues ; c'est également le cas de certaines cirrhoses alcooliques ascitiques.

V. – DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le problème ne se pose pas sur le plan clinique puisque les signes généraux nerveux et digestifs doivent conduire à des examens simples, ionogrammes sanguins et urinaires.

Finalement, le seul problème est celui du diagnostic d'une *hyponatrémie*.

L'hyponatrémie peut être due à une fuite de sel, à un trouble de la réabsorption de l'eau ou aux deux mécanismes combinés.

■ **L'insuffisance surrénale** est en pratique un diagnostic souvent difficile, non pas tellement la maladie d'Addison qui a ses signes propres, mais les insuffisances surrénales iatrogènes après un traitement prolongé par les corticoïdes. Le tableau est en effet celui d'une hyponatrémie avec perte de sel et le problème est d'autant plus difficile que certains auteurs insistent sur la sécrétion inappropriée d'ADH au cours des insuffisances surrénales.

Dans les cas difficiles, il est nécessaire de s'aider :

– du dosage du cortisol plasmatique et des stéroïdes urinaires.

– de la mesure de la masse sanguine (effondrée dans l'insuffisance surrénale).

Mais il est tout à fait licite de ne pas attendre le résultat des prélèvements s'il y a un doute et traiter le patient par l'hydrocortisone. L'hormone améliorera spectaculairement l'insuffisant surrénal mais n'aura aucune action sur le SIADH.

■ **L'hypopituitarisme**. Dans ces cas, l'hyponatrémie-hypernatrurie-inflation hydrique semble également en rapport avec un vrai SIADH.

L'administration de glucocorticoïdes rétablit la filtration glomérulaire et freine la sécrétion d'ADH.

■ **Le myxoedème**. L'augmentation de la masse sanguine est un phénomène bien connu dans le myxoedème. L'association à une hyponatrémie-hypernatrurie est fréquente.

Dans ces cas, un SIADH freinable par l'alcool et traitable par thyroxine a pu être montré. Mais ce n'est pas le seul mécanisme des troubles hydrosodés au cours du myxoedème.

■ **L'insuffisance cardiaque.** Dans l'insuffisance cardiaque, il existe une réabsorption excessive de sodium dans le tube proximal et subséquent d'eau, avec une diminution de l'apport sodé aux segments « diluants » de l'anse de Henlé. En conséquence, la capacité du rein à former de « l'eau libre » est fortement diminuée lors d'une surcharge hydrique.

De plus, il existe certains arguments pour penser à un SIADH dans l'insuffisance cardiaque.

En fait, la considérable réduction du sodium urinaire permet en général de ne pas confondre l'hyponatrémie de l'insuffisance cardiaque avec celle du SIADH. De plus l'uricémie est basse dans le SIADH alors qu'elle est habituellement élevée dans l'insuffisance cardiaque.

■ **Les cirrhoses.** Les troubles hydro-électrolytiques sont très comparables à ceux de l'insuffisance cardiaque.

■ Enfin, l'hyponatrémie ne doit pas être confondue avec **les pseudo-hyponatrémies** des hyperlipidémies, des hyperprotéinémies ou des hyperglycémies. Dans ces cas, l'osmolarité plasmatique est normale.

VI. – TRAITEMENT

Il est double, symptomatique et étiologique.

1° Traitement symptomatique

■ **La restriction hydrique** est le point essentiel. L'administration de 500 à 700 ml d'eau par 24 h permet en général d'obtenir un bilan hydrique négatif et de corriger l'hyperhydratation, une bonne part de l'hyponatrémie et de faire disparaître la fuite urinaire de sodium.

■ **L'administration de solutions salées hypertoniques** n'a d'intérêt qu'associée à la restriction hydrique et lors de grandes hyponatrémies avec troubles nerveux majeurs.

■ **L'utilisation de diurétiques puissants** a été tentée, mais il est nécessaire d'utiliser ceux qui déclenchent une diurèse hydrique. Parmi ceux-ci, *l'acide étacrynique* semble être efficace, mais il faut être très prudent car une élimination sodée supplémentaire pourrait s'avérer dangereuse.

■ **L'adjonction de corticostéroïdes** peut s'avérer également utile dans certains cas graves, mais toujours en association avec la restriction hydrique. L'hydrocortisone à la dose de 30 mg/j peut augmenter la filtration glomérulaire tandis que la 9- α -fluro-hydrocortisone à la dose de 50 μ g/24 h peut contribuer à corriger l'hyponatrémie. Certains auteurs utilisent volontiers la β -1-24-corticotrophine lors de SIADH en rapport avec une lésion du système nerveux central.

■ Dans certains cas, la déméclocycline (*Ledermycine*®) a démontré une action anti-ADH nette ; on a aussi utilisé avec succès l'urée per os ; quant au lithium, il peut être efficace mais son maniement est difficile, non dénué de danger ici.

2° Traitement étiologique

■ **Dans les maladies infectieuses**, le traitement antibiotique fait disparaître le SIADH dès que l'amélioration clinique se produit (sauf peut-être dans la pneumonie).

■ **Dans les maladies endocriniennes**, le traitement substitutif est efficace de façon constante.

■ **Dans les cancers**, l'éradication de la tumeur par chirurgie et/ou radiations ou même chimiothérapie réduit ou fait disparaître le SIADH dans la plupart des cas. Sa persistance doit faire soupçonner l'existence d'une métastase.

De même, la récurrence du SIADH correspond en général à une reprise évolutive du cancer.

En conclusion, le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique est probablement plus fréquent qu'il n'est diagnostiqué. Les ionogrammes sanguins et urinaires sont suffisants dans la plupart des cas, couplés éventuellement aux épreuves de surcharge en eau et sel et surtout à la restriction hydrique pour l'évoquer.

La mesure de la masse sanguine et les dosages d'ADH apportent la preuve.

Le SIADH est dû le plus souvent à une maladie sévère (cancer fréquemment) qu'il aggrave par son retentissement nerveux et digestif.

Le traitement par la restriction hydrique est une mesure efficace mais insuffisante tant que la cause persiste.

LA THYROÏDE

A. – PHYSIOLOGIE

La thyroïde élabore les hormones thyroïdiennes, qui sont des iodothyronines, à partir de deux éléments : d'une part un apport d'iode exogène (et une récupération endogène), d'autre part en synthétisant la thyroglobuline qui est une protéine complexe.

C'est l'iodation des restes tyrosyls de cette thyroglobuline qui forme les *thyronines* ou hormones thyroïdiennes.

1° Apport iodé

Il est variable suivant l'alimentation. L'iode est, en effet, de répartition très ubiquitaire et on admet que l'apport varie entre 50 et 500 μg par jour (en moyenne 150 à 200 μg). L'absorption est presque complète (90 %). L'élimination est urinaire (150 à 200 $\mu\text{g}/24\text{ h}$).

2° Captation thyroïdienne

L'essentiel de la captation de l'I se fait par transport actif. En effet, l'espace de diffusion de l'iode est de 20 litres et contient au total 60 μg d'I. La thyroïde dont l'espace est de 1 litre contient 6000 μg . Ce gradient de concentration considérable peut être maintenu grâce à la « pompe à iode » qu'est la cellule thyroïdienne.

Le transporteur iodé est une lécithine fonctionnant sous l'action d'une enzyme ATP asique. Cette enzyme est stimulée par la TSH hypophysaire. Elle est inhibée par un excès d'iode, des ions électronégatifs (perchlorate, borate, thiocyanate).

L'enzyme n'est pas absolument spécifique et transporte également le technétium, ce qui permet d'explorer la thyroïde au moyen du ^{99}Tc radioactif.

3° Oxydation de l'iode

Il s'agit d'une réaction très rapide (quelques secondes) transformant $-I$ en I^2 .

Cette réaction est sous la dépendance d'une peroxydase stimulée par TSH et inhibée par les antithyroïdiens de synthèse.

4° Iodation de la tyrosine

Il s'agit d'une réaction rapide (10 secondes) qui se produit à l'autre pôle de la cellule, celui qui est en regard de la cavité vésiculaire.

L' I^2 est fixé sur un acide aminé de structure phénolique : la tyrosine.

Les restes tyrosyls sont capables de fixer un seul ou deux atomes d'iode, raison pour laquelle on les nomme mono ou diiodotyrosines (MIT, DIT).

Cette réaction se fait sous l'influence d'une peroxydase (probablement la même que celle qui sert à l'oxydation). Elle est donc stimulée par la TSH et inhibée par un excès d'iode ou les antithyroïdiens de synthèse.

5° Couplage des tyrosines : formation des thyronines (hormones thyroïdiennes)

40 % des iodyrosyls subissent une réaction de couplage qui unit deux molécules : théoriquement, suivant la place de l'iode sur la molécule, la réaction peut provoquer la synthèse de di, tri et tétraiodothyronines.

Sur le plan pratique, seules les tri et tétraiodothyronines résultant respectivement du couplage de MIT + DIT ou DIT + DIT sont quantitativement et qualitativement actives et sont les hormones thyroïdiennes.

La 3-5-3' triiodothyronine ou T3.

La 3-5-3'-5' tétraiodothyronine ou T4 (thyroxine).

Ici encore, le couplage des iodothyronines est sous la dépendance d'une peroxydase stimulée par TSH et inhibée par un excès d'iode ou les antithyroïdiens de synthèse.

6° Mise en réserve et sécrétion des hormones thyroïdiennes

a) Mise en réserve

Les hormones fixées sur la thyroglobuline sont stockées à l'intérieur des vésicules thyroïdiennes qui permettent pendant longtemps de faire face aux besoins de l'organisme. Les hormones ainsi stockées sont mobilisables lentement (« pool » à « turn over » lent).

Une petite partie est formée de thyroglobuline présente dans le cytoplasme des cellules. Cette partie est mobilisable rapidement (« pool » à « turn over » rapide).

b) Sécrétion des hormones

Trois étapes se succèdent : pinocytose (captation des gouttelettes de colloïde par le pôle apical de la cellule), migration des lysosomes qui contiennent des enzymes protéolytiques, enfin dégradation de la thyroglobuline sous l'influence

des enzymes. Les iodytyrosines sont désiodées et l'iode est récupéré par la cellule thyroïdienne. Les iodothyronines (T4 ou T3) passent dans la circulation (50 $\mu\text{g/s}$ pour la T4 et 40 $\mu\text{g/s}$ pour la T3 en moyenne).

Cette étape de libération des hormones est contrôlée par la TSH. Elle est bloquée par les antithyroïdiens de synthèse et par les sels de lithium.

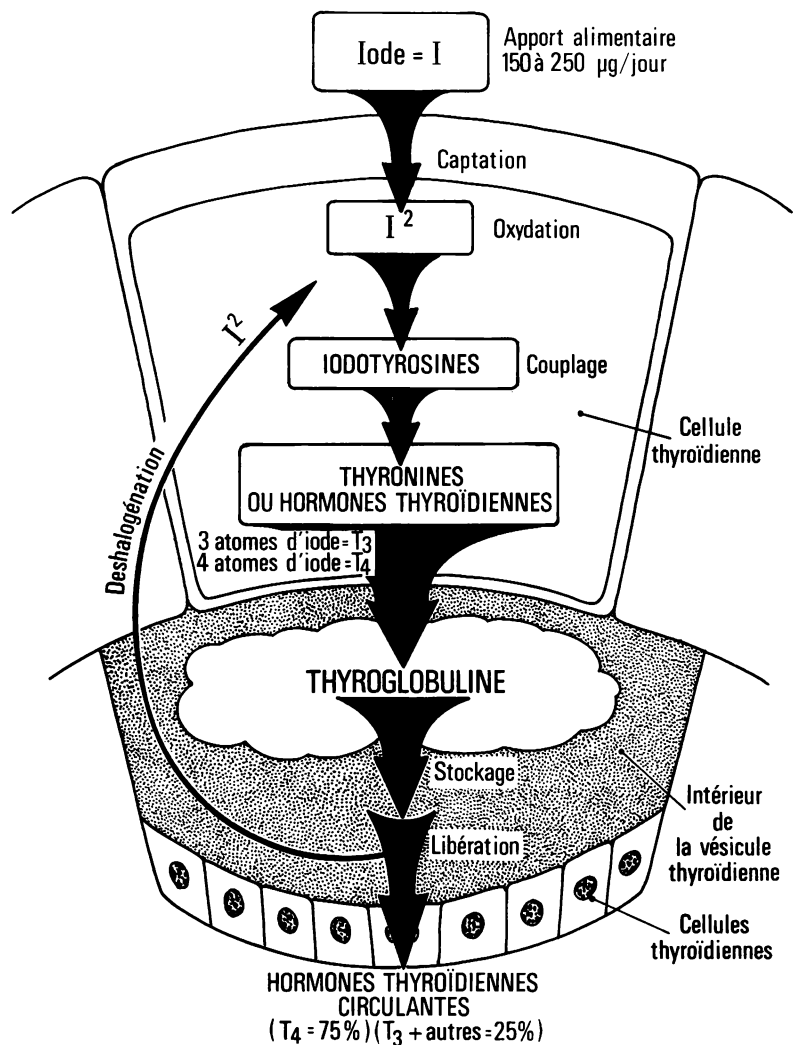


FIG. 22. – Biosynthèse et libération des hormones thyroïdiennes.

7° Hormones circulantes

La plupart des hormones circulantes sont fixées sur des protéines plasmatiques dont les caractéristiques sont les suivantes :

Tableau XIII

Protéines porteuses	P.M.	Concentration plasmatique	T4	T3	Total des hormones transportées en %
<i>Thyroxine binding globulin (TBG)</i>	50 000	1 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	+	+	60
<i>Thyroxine binding prealbumine (TBPA)</i>	70 000	30 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$	+		30
<i>Serumalbumine</i>	65 000		+		10

Une partie des hormones est libre dans la circulation.

La concentration totale des hormones circulantes dosée par la méthode radio-immunologique est de :

- T4 = 4 à 12 $\mu\text{g p. } 100\text{ ml}$ de plasma.
- T3 = 60 à 180 ng p. 100 ml de plasma.

La demi-vie de la T4 est longue (6 jours), celle de la T3 est courte (24 h).

8° Catabolisme des hormones

Les hormones thyroïdiennes sont dégradées au niveau du foie et du rein selon deux processus : d'une part, une dégradation de la chaîne alanyl qui aboutit à des dérivés pyruviques et acétiques (acide triiodothyroacétique ou tiratricol) ; d'autre part, une glycuo ou sulfo-conjugaison. 15 % des dérivés sont excrétés dans les selles.

Au niveau des tissus cibles : les hormones pénètrent dans les cellules où elles exercent leurs actions. T4 pénètre moins que T3 dont l'action est également plus puissante.

Les hormones sont fixées sur un transporteur intracellulaire (*soluble cellular thyroxine binding protein*) SCTBP et sont désiodées (l'iode étant excrété dans les urines ou récupéré par la thyroïde).

9° Action cellulaire des hormones thyroïdiennes

D'une manière générale, les hormones thyroïdiennes augmentent la concentration de l'adényl-cyclase et donc de l'AMP cyclique intracellulaire.

Cet effet rapide (3 heures) explique la potentialisation des effets des catécholamines qui agissent de la même façon. Les cellules musculaires et hépatiques y sont très sensibles.

Les conséquences métaboliques sur les cellules sont les suivantes :

a) Accélération de la synthèse de la plupart des protéines enzymatiques. la traduction au niveau des ribosomes est affectée en premier puis la transcription au niveau des noyaux après un temps de latence de 3 à 4 jours. Ces actions expliquent :

- *L'augmentation de la consommation d'oxygène et de la calorifugène*, car la majorité des enzymes stimulées favorisent les processus d'oxydation (ceci est vérifiable au niveau des mitochondries). Il est à signaler que le tissu cardiaque est particulièrement réceptif (en 6 h l'augmentation de la consommation d'O₂ est de 10 %, en 24 h elle atteint 50 %).

- *L'augmentation considérable de la glycolyse* mais également de la glucogénèse.

- *L'augmentation de la lipogénèse* à partir de shunt des fructoses et de substrats du cycle de Krebs. De la même manière, le cholestérol est également synthétisé en excès mais le catabolisme l'emporte sur la synthèse.

b) Certaines enzymes sont au contraire réprimées :

- l'inosine monophosphatase déshydrogénase, ce qui favorise donc la synthèse de l'AMP cyclique,

- les enzymes présidant à la synthèse de TSH (action freinatrice des hormones thyroïdiennes au niveau hypophysaire).

En conclusion, ces hormones thyroïdiennes apparaissent comme un fantastique accélérateur métabolique de l'organisme.

c) L'action facilitante des hormones thyroïdiennes sur le système nerveux sympathique. Il existe une action bêta-stimulante directe de la triiodothyronine sur l'ensemble des récepteurs de ce type. (La T4 semble agir de façon beaucoup moins puissante et moins rapide).

En tout état de cause, ces phénomènes expliquent la particulière sensibilité du tissu cardiaque, musculaire, digestif et à un moindre degré nerveux. L'action spectaculaire des bêta-bloquants dans l'hyperthyroïdie trouve ici son explication.

10° Actions viscérales des hormones thyroïdiennes

Deux types d'action sont à séparer :

- *Chez le fœtus et le nourrisson* : les hormones thyroïdiennes jouent un rôle fondamental dans la maturation du système nerveux et l'apparition des points d'ossification puis dans la croissance.

- *Chez l'adulte* : les hormones thyroïdiennes règlent la vitesse des réactions enzymatiques et leurs effets sont résumés dans la figure et le tableau ci-après.

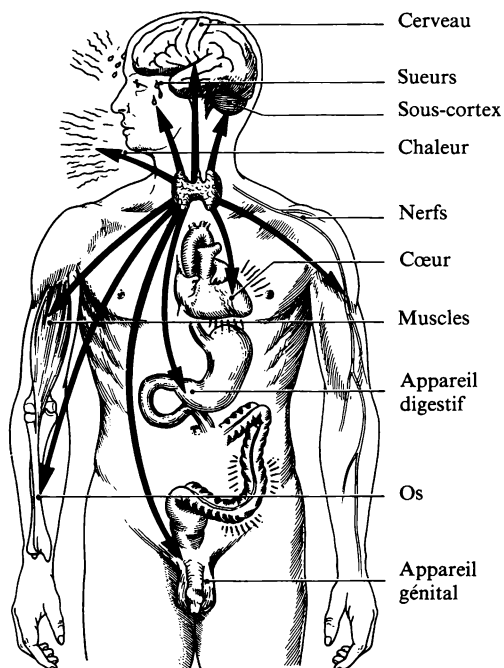


FIG. 23. — Principales actions viscérales des hormones thyroïdiennes.

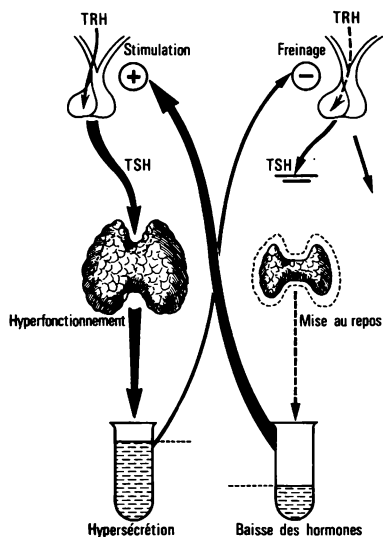


FIG. 24. — Régulation des hormones thyroïdiennes.

Tableau XIV

	Hyperthyroïdies	Hypothyroïdies
<i>Cœur</i>	Tachycardie Débit cardiaque ↗ Troubles du rythme (tachyarythmie)	Bradycardie Débit cardiaque ↘ Blocs auriculo-ventriculaires
<i>Muscles</i>	Myasthénie Décontraction rapide (réflexogramme court)	Myotonie Crampes Décontraction lente (réflexogramme lent)
<i>Système nerveux</i>	Nervosité Agressivité Hyperémotivité Confusion	Apathie Ralentissement Dépression
<i>Tube digestif</i>	Diarrhée	Constipation
<i>Thermogénèse</i>	Sueurs, soif, chaleur moite des mains Thermophobie	Hypothermie, frilosité
<i>Hématopoïèse</i>	Leucopénie, neutropénie (par excès de catabolisme) Thrombopénie	Anémie (macrocytaire) par insuffisance de production)

11° Régulation de la sécrétion des hormones thyroïdiennes

Nous avons vu comment la TSH commandait les différentes étapes de la synthèse hormonale (fig. 24).

La TSH est stimulée par la TRH hypothalamique (voir p. 18). Elle est freinée par un excès d'hormones thyroïdiennes circulantes. Dès lors, l'injection de TRH ne permet même plus de libérer de TSH hypophysaire. A l'inverse, tout déficit en hormone thyroïdienne a pour conséquence de stimuler la TSH et de rétablir l'équilibre hormonal.

Le point d'impact de ce rétro-contrôle est essentiellement (sinon exclusivement) hypophysaire.

B. – EXAMEN CLINIQUE D'UN GOITRE

Le plus souvent (8 fois sur 10), il s'agit d'une femme chez laquelle l'examen clinique permettra la plupart du temps de poser un diagnostic et de choisir en conséquence les examens complémentaires.

1° Antécédents personnels

Ils doivent être fouillés

– *L'origine géographique* (des affections thyroïdiennes sont fréquentes en certains endroits : goîtres par carence isolée dans les régions montagneuses par exemple).

– *Les affections susceptibles de retentir sur le fonctionnement thyroïdien* (maladies à virus par exemple).

– *Le mode de vie* (alimentation contenant des substances goitrigènes).

– *Les traitements suivis* et leur nature, leur durée surtout si les produits absorbés contiennent de l'iode. La recherche d'opacification radiologique (cholécystographie, urographie...) datant de moins de trois mois doit être systématique :

2° Antécédents familiaux

Ils sont tout aussi importants et l'on doit souligner la fréquence avec laquelle on retrouve d'autres affections thyroïdiennes dans la famille.

3° Histoire de la maladie

Elle doit être établie avec exactitude en particulier en ce qui concerne la date de début et les facteurs déclenchants possibles (maladies, chocs affectifs, épisode de la vie génitale tels que puberté, grossesse, ménopause), éventuellement les thérapeutiques indûment prescrites (antithyroïdiens).

L'allure évolutive possède également un intérêt certain.

4° Examen physique loco-régional

a) L'inspection

Elle se fait en plaçant face au malade qui doit être confortablement assis tête en attitude droite normale (et non inclinée en arrière ce qui tend les muscles préthyroïdiens et repousse la glande en profondeur).

On peut ainsi noter un certain nombre de modifications portant sur :

- le volume du cou (normal ou augmenté) : toujours mesurer le tour de cou au niveau du goitre ;
- la peau éventuellement pigmentée, rouge ;
- la vascularisation qui peut être importante avec bouffées vaso-motrices et éréthisme des gros vaisseaux du cou.

b) La palpation

C'est le temps capital. Le médecin se place derrière le malade en serrant doucement de ses doigts la région sous-hyoïdienne. Le palper se fait de haut en bas et latéralement, en demandant au patient d'avalier : cet effort déclenche un mouvement d'ascension et de descente de l'axe trachéo-digestif qui entraîne toute tumeur d'origine thyroïdienne : **une thyroïde normale n'est pas palpable.** On peut ainsi préciser les caractères éventuels d'une grosse thyroïde :

- topographie diffuse aux deux lobes ou localisée ;

- homogénéité d'une hypertrophie (toute la thyroïde peut avoir la même consistance ou seulement une partie peut être différente) ;
 - consistance molle, ferme, dure, de zones pathologiques ;
 - sensibilité éventuelle de tout ou partie de la glande ;
 - mobilité ou non par rapport à la peau et aux muscles.
- Enfin la palpation peut permettre de percevoir un frémissement (thrill).

**Tableau XV – Principaux caractères du goitre
dans diverses maladies thyroïdiennes.**

Diagnostic	Répartition du goitre	Consistance	Sensibilité	S. loco-régionaux	Sécrétion thyroïdienne
<i>Goitre simple</i>	Diffus	Normale	0	0	Normale
<i>Basedow</i>	Diffus	Ferme, "vasculaire"	0	0	Élevée +++
<i>Thyroïdite chronique</i>	Diffus	Ferme à dure "caoutchouc"	0 à +	Quelquefois compression	Diminuée
<i>Trouble de l'hormonogénèse</i>	Diffus	Normale ou molle	0	0	Très diminuée
<i>Nodule bénin</i>	Localisé	Ferme ou rénitente	0	0	Normale
<i>Nodule toxique</i>	Localisé	Ferme	0	0	Élevée +++
<i>Nodule malin</i>	Localisé	Dure	0	Compression possible	Normale
<i>Goitre multinodulaire hétérogène</i>	Diffus	Ferme à dure	0 à +	0 à +	Normale ou basse
<i>Goitre multinodulaire hétérogène toxique</i>	Diffus	Ferme à dure	0 à +	0 à +	Élevée

c) L'auscultation

C'est un temps moins important mas qui peut permettre de découvrir un souffle systolique qui traduirait l'hypervascularisation du goitre.

d) On termine l'examen par trois gestes

- Appréciation des limites thyroïdiennes vers le bas (car il existe des goitres « plongeant » vers le médiastin).
- Recherche d'éventuelles adénopathies.
- Recherche de signes de compression respiratoire (wheezing, essoufflement et cyanose d'effort), digestive (dysphagie, douleur, angoisse à la déglutition), nerveuse (voix bitonale).

5° Rechercher des troubles de la sécrétion thyroïdienne

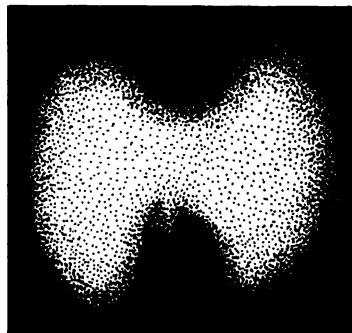
La découverte de signes d'hyper ou d'hypothyroïdie associés à un goitre a évidemment une valeur diagnostique fondamentale.

Conclusion (tableau XV). L'ensemble des éléments recueillis permet la plupart du temps d'orienter le diagnostic et de choisir les examens complémentaires.

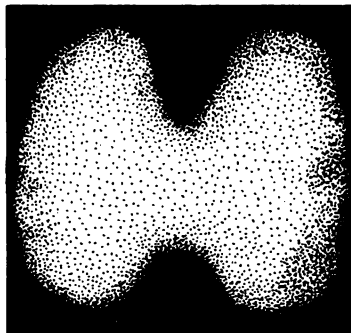
C. – EXAMENS PARACLINIQUES

Ils seront évidemment choisis en fonction de la pathologie évoquée. Parmi ceux-ci, il faut insister sur les examens isotopiques :

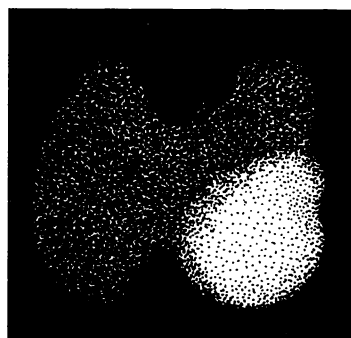
- La cartographie qui précise la morphologie, éventuellement complétée par la mesure de la fixation de l'iode radioactif qui apprécie la valeur fonctionnelle de la glande.



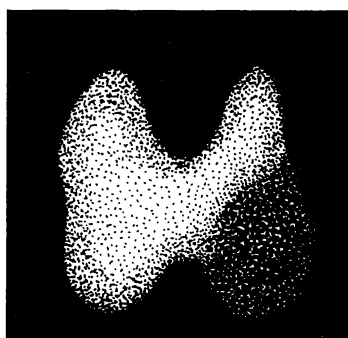
Thyroïde normale.



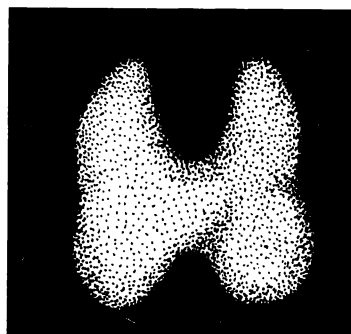
Goitre diffus.



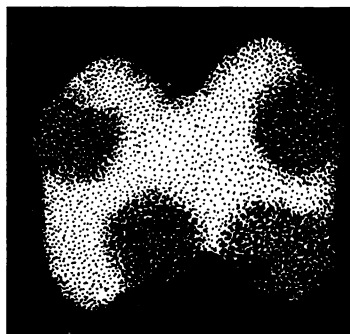
Nodule hyperfixant



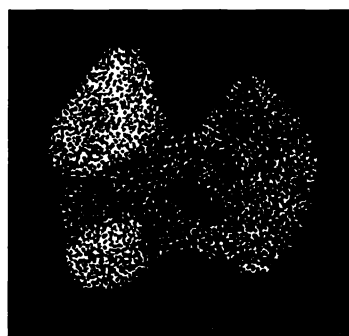
Nodule hypofixant.



Nodule isofixant.



Goitre multinodulaire
(plusieurs nodules
hypofixants)



Goitre multinodulaire
hétérogène « toxique »
(nodules éteignant une
partie du parenchyme).

FIG. 25. — Principaux types de goîtres
et nodules euthyroïdiens.

D. – HYPERTHYROIDIES

On entend sous le nom d'hyperthyroïdie l'ensemble des manifestations cliniques dues à une augmentation permanente de la sécrétion thyroïdienne, qui n'obéit plus à sa régulation homéostatique normale et qui n'est plus freinable.

I. – PHYSIOPATHOLOGIE

■ **L'excès de production et de sécrétion des hormones thyroïdiennes** explique à lui seul les principaux signes d'hyperthyroïdie.

L'hyperactivité thyroïdienne se traduit par une augmentation de la clairance thyroïdienne de l'iode qui s'élève de 40 à 1500 ml/mn (au lieu de 5 à 40 chez les sujets normaux) et de sa sécrétion qui est de 400 à 1000 mcg/24 h (au lieu de 70 à 160 chez les sujets normaux).

L'iode ainsi capté et sécrété en excès se trouve dans le sang sous forme hormonale : il s'agit de thyroxine et de tri-iodothyronine ; cette dernière peut atteindre 20 p. 10 du total des hormones.

L'excès d'hormones thyroïdiennes a pour principale conséquence l'augmentation des oxydations avec surtout découplage des phosphorylations oxydatives, ce qui entraîne le gaspillage de l'énergie résultant des oxydations, dont le niveau dépasse les possibilités de phosphorylation.

L'énergie gaspillée se retrouve sous forme de production excessive de chaleur, combattue par la sudation, l'intensification des échanges vasculaires. Le gaspillage énergétique accroît la demande des tissus en oxygène, d'où :

- l'amaigrissement en dépit d'une hyperphagie ;
- la tachycardie et l'augmentation du débit cardiaque et de la vitesse circulatoire.

L'excès d'hormones thyroïdiennes au niveau du muscle strié a une action directe portant à la fois sur l'anabolisme des actinomyosines et sur le fonctionnement de la fibre contractile. Ceci est appréciable par le raccourcissement du réflexe achilléen. L'action sur l'intestin se traduit par une diarrhée essentiellement motrice.

■ **Mais cet excès d'hormones thyroïdiennes n'explique pas tous les signes.**

En 1956, Adams et Purves mirent en évidence dans le sérum de sujets atteints de maladie de Basedow un facteur anormal de stimulation thyroïdienne, capable de libérer des hormones thyroïdiennes marquées à l'iode 131 à la 16^e h (et non à la 2^e h comme la T.S.H.). Il fut désigné « Long Acting Thyroid Stimulator » (L.A.T.S.). Il peut être synthétisé par les lymphocytes des Basedowiens. Il était retrouvé chez 90 % de ces patients qui avaient un myxoedème pré tibial, mais chez seulement 45% des Basedowiens en l'absence de cette complication.

En 1971, Adams et Kennedy ont mis en évidence la présence d'un facteur « L.A.T.S. protector », qui est une IgG retrouvée dans le sérum de 90 % des Basedowiens à un titre bien corrélé avec la gravité de la maladie.

Ces IgG antirécepteurs de la T.S.H. ont des propriétés particulières et sont de deux types dirigés contre deux récepteurs différents :

- l'une « Thyroid Stimulating immunoglobulin » ou T.S.I. stimule la production intracellulaire d'A.M.P. cyclique et semble être responsable d'une augmentation de la synthèse des hormones thyroïdiennes. Elle serait responsable de la thyrotoxicose seule.

– l'autre « *Thyroid Growth immunoglobulin* » ou T.G.I. est spécifique d'organe, elle stimule la prolifération cellulaire avec synthèse de D.N.A. Elle serait responsable de l'apparition du goître.

La présence simultanée de T.S.I. et de T.G.I. provoquerait une maladie de Basedow avec goître.

De plus de nombreux arguments expérimentaux plaident en faveur d'un déficit des cellules T suppressives chez les Basedowiens comme chez les sujets atteints de maladies autoimmunes.

■ *Ophthalmopathie endocrinienne.*

L'ophtalmopathie endocrinienne est due à deux types de lésions portant d'une part sur le muscle, d'autre part sur le tissu conjonctif rétro-orbitaire.

La *myosite* est caractérisée par un œdème avec infiltrat lymphoïde et une nécrose des fibres musculaires. Des immuns complexes thyroglobuline anticorps anti-thyroglobuline pourraient être à l'origine de cette myosite en se fixant à la membrane des muscles rétro-orbitaires.

L'épaississement du tissu conjonctif rétro-orbitaire serait dû à l'action du facteur exophtalmiant « *Exophtalmos Producing Factor* » (E.P. F.)

Ces IgG, dépourvues d'effet sur le tissu thyroïdien, seraient différentes des T.S.I. Une telle répartition des rôles a l'avantage d'expliquer la survenue d'ophtalmopathie sans thyrotoxicose.

■ *Aspect génétique de la maladie de Basedow.*

Le caractère volontiers familial de la maladie de Basedow atteignant successivement plusieurs générations d'une même famille, ou simultanément des jumeaux monozygotes est connu depuis fort longtemps. L'étude du système HLA a montré une fréquence accrue des groupes B₈ et DR W₃.

Le mécanisme de déclenchement de la maladie n'est pas encore connu. Les étapes de la vie génitale, toutes les agressions, souvent retrouvées à l'origine de la maladie, seraient capables de modifier les réponses immunitaires.

II. – CLINIQUE

Dans le cas d'une *maladie de Basedow d'intensité moyenne*, le diagnostic est évoqué assez facilement par l'examen clinique : l'interrogatoire et la simple inspection suffisent dans la majorité des cas à fournir des éléments de forte présomption.

Mais quelque forte que puisse être la suspicion clinique, on ne doit jamais poser l'indication d'un traitement à visée antihyroïdienne sans avoir apporté la preuve biologique formelle de l'hyperthyroïdie.

Les tableaux réalisés sont très variés du fait de la prédominance de tel ou tel symptôme, c'est pourquoi une exploration méthodique s'avère indispensable si l'on veut éviter de se laisser abuser par une symptomatologie fonctionnelle aussi riche que peu spécifique.

A. – SIGNES CLINIQUES

1° *Interrogatoire*

Il fournit déjà à lui seul la plupart des éléments de suspicion en précisant :

a) **Le terrain** : il s'agit dans plus de 80 % des cas d'une femme jeune (entre 30 et 50 ans).

b) Les circonstances de survenue des troubles :

- brutalement à la suite d'une agression quelconque, en particulier d'ordre psycho-affectif ;
- progressivement ailleurs ;
- parfois au décours d'un épisode d'allure infectieuse.

c) Les antécédents thyroïdiens :

- personnels (goitre préexistant) ;
- familiaux origine géographique, goitres ou cas analogues).

d) Les troubles fonctionnels qui motivent la consultation :

- Il s'agit avant tout de *troubles du caractère et de l'humeur* pratiquement constants : nervosité extrême ; instabilité caractérielle avec hyperémotivité, irritabilité, pleurs faciles, incapacité de se concentrer ; hyperactivité contrastant avec une sensation d'asthénie marquée ; troubles du sommeil.

- Les *troubles vaso-moteurs* sont, eux aussi, au premier plan : bouffées de rougeur avec sensation de chaleur et sueurs prédominant aux extrémités ; thermophobie à peu près constante.

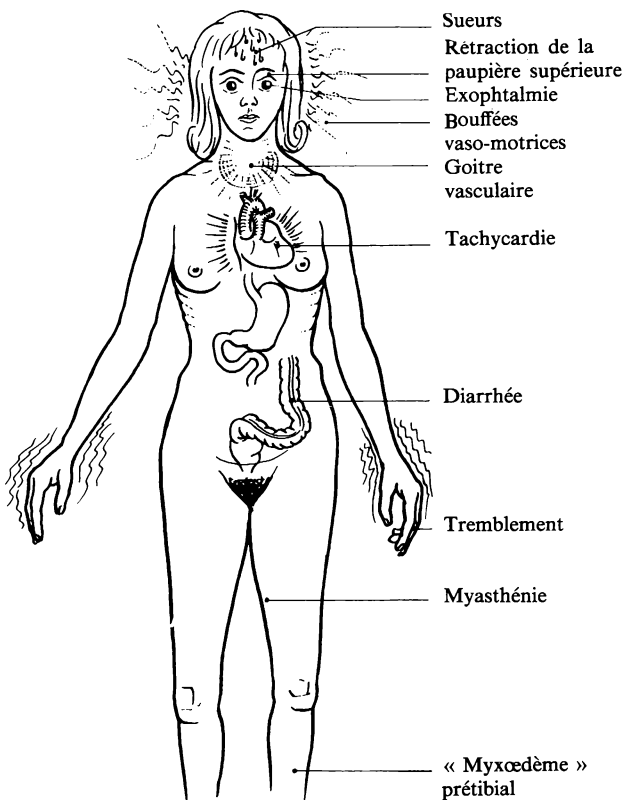


FIG. 26. – Syndrome d'hyperthyroïdie.

- Les *manifestations cardio-vasculaires* sont d'emblée évocatrices : palpitations, gêne respiratoire, voire authentique dyspnée d'effort, douleurs précordiales.
- Les *troubles digestifs* ne sont pas rares et touchent en général : l'appétit qui est en règle très augmenté réalisant une boulimie contrastant d'autant plus avec un amaigrissement aussi fréquent qu'intense, le transit qui est accéléré, avec selles fréquentes.
- Enfin, les *manifestations musculaires* sont, elles aussi, fréquentes : outre l'asthénie, qui n'empêche pas l'hyperactivité, la maladresse des mouvements, la sensation de faiblesse de certains groupes musculaires peuvent constituer une réelle invalidité ; l'existence de crampes n'est pas rare.

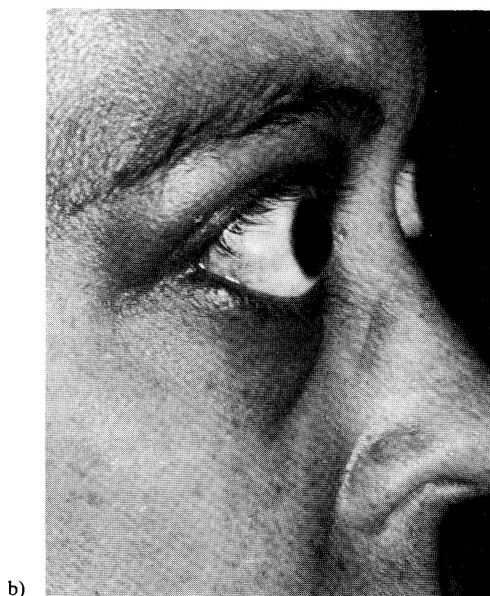


FIG. 27. – *Hyperthyroïdie du type maladie de Basedow.*
a) Vue de face. b) Vue de profil

2° Examen

Dès l'inspection, l'attitude de la malade est évocatrice : anxieuse, hyperémotive, en proie à une hyperactivité incessante (changements de position, croisement et décroisement des mains, des jambes), elle a de brusques bouffées de rougeur du visage et des mains, la parole saccadée. Il suffit de constater l'existence d'un tremblement fin des extrémités, accentué lors des mouvements, l'éclat du regard, voire la protrusion des globes oculaires, l'existence d'un goitre pour être déjà orienté vers le diagnostic.

a) Le goitre

L'inspection et la palpation permettent dans la majorité des cas de retrouver un goitre, dont on précise :

- le caractère diffus ;
- la connaissance élastique ou ferme ;
- le volume et les dimensions (mesure du tour du cou au niveau du goitre) ;
- la mobilité (en faisant déglutir).
- l'éventuel caractère plongeant, lorsque la limite inférieure en est mal perçue (en palpant le cou en position assise, tête en hyperextension) ;
- enfin et surtout le caractère battant du goitre, voire la perception d'un frémissement (thrill) systolique, traduction palpatoire d'un souffle habituellement continu à renforcement systolique.

L'examen pourra encore noter l'existence de troubles vaso-moteurs, certains dans la région cervicale antérieure (rougeur, élévation de la chaleur locale, hypersudation localisée).

b) Les signes oculaires

L'examen attentif à préciser l'existence et le degré d'une éventuelle exophtalmie dont la valeur diagnostique est capitale.

- Le plus souvent, il s'agit d'une **fausse exophtalmie**, sans réelle protrusion des globes oculaires liée à la seule rétraction du releveur de la paupière supérieure responsable de l'élargissement de la fente palpébrale, bien mis en évidence en faisant regarder vers le bas et du caractère anxieux et « brillant » du regard.

- Parfois, il s'agit d'une **exophtalmie vraie** en règle associée au trouble précédent. Il s'agit ici, d'une véritable saillie en avant de la cavité orbitaire des globes oculaires, dont la palpation apprécie le caractère réductible ou non à la pression douce. Typiquement, cette exophtalmie est axiale (dans l'axe du globe oculaire) et bilatérale, mais il peut en être autrement du fait de la prédominance unilatérale, de troubles trophiques ou musculaires associés.

- Le degré de cette exophtalmie doit être mesuré à l'aide de l'exophtalmomètre ; on doit systématiquement rechercher l'association :

- de troubles trophiques : hyperhémie conjonctivale, œdème palpébral, pigmentation de la paupière inférieure ;

- de troubles de la musculature extrinsèque par l'étude de la motilité oculaire dans les différentes positions du regard, la recherche d'une asynergie oculo-palpébrale (signe de von Graefe) : la paupière supérieure ne suit pas le globe oculaire lorsque le regard est dirigé vers le bas.

En cas d'exophtalmie importante avec incapacité d'occlusion complète de la fente palpébrale à la fermeture des yeux, la recherche de troubles trophiques cornéens doit être systématique (fig. 29).

c) Les signes cardio-vasculaires

La palpation des artères et du choc de la pointe révèle un éréthisme important avec hyperpulsatilité, augmentation du choc de la pointe, mais surtout l'existence d'une *tachycardie constante* elle aussi, remarquable par son caractère permanent, non influencée par le repos, encore exagérée à l'effort ou à l'émotion, en règle supérieure à 100/mn.

Sur cette tachycardie permanente peuvent se greffer *des troubles du rythme*, allant des simples extrasystoles isolées ou en salve, à l'arythmie complète dont l'électrocardiogramme précisera le type.

L'auscultation cardiaque pourra percevoir de plus une augmentation des bruits, voire un souffle systolique discret, et, dans certains cas, des modifications pouvant réaliser un pseudo-rythme mitral.

La tension artérielle est en général normale, parfois la différentielle est un peu élargie du fait d'une élévation de la pression systolique.

Des signes de décompensation cardiaque a minima doivent être recherchés de parti pris :

- outre la notion de dyspnée et/ou d'hépatalgie d'effort ;
- l'existence d'une hépatomégalie douloureuse ;
- des œdèmes blancs et mous des chevilles, à ne pas confondre avec un discret œdème rosé et élastique, d'origine extra-cardiaque fréquent au cours de l'hyperthyroïdie;

d) Les signes neuro-musculaires

Outre les manifestations déjà évoquées à l'interrogatoire et à l'inspection, l'examen permet encore de retrouver des manifestations fondamentales de la thyrotoxicose :

- *Un tremblement souvent généralisé*, mais prédominant aux extrémités, fin, menu, rapide, permanent surtout, accru par l'émotion ou par le moindre geste, contribue à la maladresse fréquente.

- *Une amyotrophie parfois considérable*, portant surtout sur les muscles des racines, accompagnée d'une diminution objective de la force musculaire dans certains territoires peut entraîner une gêne, voire une incapacité de certains mouvements : se relever sans les mains de la position assise ou accroupie (signe du tabouret), maintenir un objet serré dans la main qui, joints à la sensation d'asthénie intense, peuvent invalider la malade, malgré son besoin d'hyperactivité.

- *Enfin, l'étude des réflexes ostéotendineux* apporte un dernier signe de très grande valeur : la rapidité, et le *raccourcissement visible de la durée de la réponse musculaire à la percussion*, mesurable par l'enregistrement du réflexogramme achilléen mais qu'un observateur entraîné peut déjà apprécier.

La main de l'hyperthyroïdienne résume certains des signes déjà vus : chaude et moite (troubles vaso-moteurs), elle est à la fois agitée, tremblante et maladroite.

e) L'amaigrissement

L'amaigrissement rapide et intense est la règle ; il est d'autant plus frappant qu'il coexiste avec une polyphagie d'apparition récente.

f) Les troubles de la thermo-régulation

La peau est chaude et humide ; des crises sudorales sont fréquentes. La température centrale est au-dessus de la normale, ce qui explique l'apparition de *thermophobie* même en hiver, d'une *soif* anormale ; une polydipsie avec polyurie secondaire plaide en faveur d'une cause haute.

g) Autres symptômes

Enfin une étude sémiologique plus complète, va permettre de retrouver d'autres symptômes dont la fréquence ou la spécificité sont peut-être moindres que les précédents, mais dont la valeur diagnostique reste très grande.

■ **Des troubles psychiques** dont la recherche doit être systématique.

■ **Des troubles digestifs.** Outre la polyphagie et l'accélération du transit, des douleurs digestives peuvent survenir réalisant des tableaux pseudo-vésiculaires, pseudo-ulcéreux ou pseudo-colitiques en cas de diarrhée associée.

■ **Enfin, et non des moindres par leur retentissement, des perturbations dans la sphère génitale :** modifications de la libido, troubles du cycle menstruel (irrégularités, espacement des règles voire aménorrhée).

■ **Au niveau des téguments et des phanères :** la peau est fine et rosée, chaude et humide ; l'existence d'érythèmes localisés, au niveau du visage et du cou, des paumes est fréquente.

– Plus rare, mais de signification pathogénique très intéressante, est la constatation d'un vitiligo en plaques, très particulier par sa topographie au niveau du dos des mains et des pieds, parfois des extrémités des membres, mais respectant tête et tronc ;

– Les cheveux sont fins et fragiles et perdent leur souplesse, la pilosité pubienne peut diminuer ;

Les ongles sont souvent cassants ; on peut parfois noter une onycholyse au niveau de leur lunule, que certains jugent spécifique ;

– Enfin, des déformations à type d'ostéopathie hypertrophiante ou un hippocratisme digital sont parfois rencontrés ;

– Dernière manifestation d'importance pathogénique considérable, est la découverte d'un *myxœdème pré-tibial*. Infiltration dure du tissu sous-cutané, formant des placards plus ou moins surélevés, de teinte rose orangé ou brunâtre, plus ou moins confluentes et siègeant électivement aux faces antérieures des jambes et dorsales des pieds ; sa constatation exclut formellement le caractère primitif de l'hyperthyroïdie.

Tableau XVI – Fréquence des signes au cours de la maladie de Basedow.

<i>Signes d'hypermétabolisme :</i>		Exophtalmie vraie	50 %
Asthénie	> 90 %		
Amaigrissement	85 %		
Thermophobie	90 %	Signes fonctionnels oculaires	
Sueurs	90 %	(larmoiements, sensation	
Soif	80 %	de sable dans les yeux, etc.)	54 %
Polyphagie	65 %		
Prise de poids	2 %	<i>Signes digestifs :</i>	
		Accélération du transit	33 %
<i>Signes cardiaques :</i>		Diarrhée	23 %
Tachycardie	80 à 98 %		
Palpitations	90 %	<i>Signes nerveux et musculaires :</i>	
Dyspnée	75 %	Nervosité	99 %
Fibrillation auriculaire	10 %	Tremblement	90-95 %
		Myasthénie	85 %
<i>Goitre :</i>	90 à 99 %	<i>Signes divers :</i>	
Vascularisation	77 %	Vitiligo	7 %
(souffle-thrill)		Gynécomastie	1 %
<i>Signes oculaires :</i>		Splénomégalie	rare
rétraction paupière		Prurit	rare
supérieure	70 %		

B. – SIGNES BIOLOGIQUES**1° Examens appréciant le retentissement périphérique de la thyrotoxicose**

– **La mesure du réflexogramme achilléen** a une valeur diagnostique réelle quand le temps de demi-relaxation est franchement raccourci (≤ 220 ms). En cas d'hyperthyroïdie franche, sa durée peut se situer dans les limites normales mais dans la surveillance de l'évolution, ce test est fidèle et sa facilité de réalisation en permet la fréquente répétition.

– **Le dosage du cholestérol.** Seul un abaissement franc (1,40 g/l) en dehors de toute cause hépatique peut être retenu. Là aussi, il s'agit moins d'un examen de valeur diagnostique que de surveillance.

– **L'étude de la formule sanguine** montre une *leucopénie* avec tendance à la monucléose. La thrombopénie est beaucoup plus rare.

– **L'étude de la glycémie** et de la courbe d'hyperglycémie provoquée peut montrer une diminution de la tolérance glucidique.

– **La calcémie** est parfois élevée (en dehors de toute atteinte parathyroïdienne) ; un bilan radiologique retrouve souvent des signes d'ostéoporose.

2° Méthodes biologiques simples appréciant le fonctionnement thyroïdien

– **Le dosage des composés iodés du plasma.** Il peut s'agir du dosage de l'iodémie :

- totale ici supérieure à 10 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ (en règle $\geq$ à 15 μg) ;
- On constate aussi :
- l'élévation nette de la T4 ($\geq$ 12 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ou 154 nmol/l).
- l'indice de thyroxine libre est très élevé ;
- l'élévation de la T3 ($\geq$ 180 ng/100 ml ou 2,7 nmol/l) ;
- bien entendu, le taux de la TSH (totalement freinée) est nul.

3° Étude du métabolisme iodé radio-actif

Elle permet d'obtenir des renseignements :

- sur la morphologie du corps thyroïde par la scintigraphie ;
- sur ses capacités fonctionnelles par l'étude de la courbe de fixation à son niveau ;
- Éventuellement, sur l'état de sa régulation par les épreuves dynamiques de freinage (test de Werner) ;
- la cartographie montre une hyperfixation homogène et diffuse ; elle est plus souvent réalisée à l'aide de technetium que d'iode.

a) Étude statique

- L'étude de la courbe de fixation thyroïdienne de l' ^{131}I montre deux éléments fondamentaux :

- la rapidité et l'importance de la fixation (atteignant ou dépassant 60 % de la dose absorbée dès la 3^e heure), témoignant de l'avidité pour l'iode d'une thyroïde hyperactive ;
- et surtout la rapidité de l'excrétion thyroïdienne, témoignant d'une hyper-sécrétion hormonale (en règle) et se traduisant par un angle de fuite entre la 5^e et la 24^e heure (le taux de fixation à la 24^e heure est franchement inférieur à celui de la 6^e heure, voire de la 3^e heure).

Cet examen a perdu beaucoup de son intérêt diagnostique depuis que l'on dispose de dosages hormonaux fiables. Il reste indiqué pour calculer la dose d'iode radioactif en vue d'un traitement isotopique.

b) Étude dynamique

- Le test à la TRH ne provoque pas d'ascension de la TSH plasmatique à la 20^e minute prouvant le freinage total de l'axe hypothalamo-hypophysaire.
- Le test de freinage de Werner, s'il était prescrit, montrerait une absence de baisse de la fixation de l'iode ^{131}I .

III. - ÉVOLUTION SPONTANÉE, COMPLICATIONS

Cependant, inéluctablement des complications surviennent qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital telles les complications cardiaques et la crise aiguë thyrotoxique. Le pronostic fonctionnel est mis en jeu par l'exophtalmie maligne.

En cas de retard ou d'erreur du diagnostic, l'évolution spontanée varie beaucoup selon le terrain, la cause et les facteurs intercurrents.

1° Complications cardiaques

Ces complications peuvent survenir au cours de l'évolution d'une hyperthyroïdie connue ou être primitives en apparence, éventualité la plus fréquente. Ces cardiomyopathies touchent plus volontiers les sujets âgés. D'où la règle devant toute arythmie complète, toute insuffisance cardiaque globale qui ne font pas la preuve de leur origine cardio-vasculaire d'évoquer systématiquement la possibilité d'une thyrotoxicose.

– **Les troubles du rythme** sont les premiers en date.

La tachycardie s'accélère et s'accompagne d'extrasystoles. Bientôt des accès de tachyarythmie surviennent. Enfin, l'arythmie complète par fibrillation auriculaire marque un tournant dans l'évolution.

– **L'insuffisance cardiaque** a pour particularités :

- l'augmentation de la vitesse circulatoire et du débit cardiaque,
- l'échec du régime désodé, des tonicardiaques et des diurétiques.

Seul le traitement de l'hyperthyroïdie est efficace.

Tableau XVII – Critères de diagnostic des hyperthyroïdies.

		Critères cliniques	Critères paracliniques
<i>Diagnostic positif</i>	Diagnostic de probabilité	Goitre Amaigrissement Tachycardie > 100 Myasthénie Thermophobie Soif – sueurs – mains moites Rétraction paupière supérieure Diarrhée	Réflexogramme < 240 ms Iode total > 9µg/100 ml T ₃ , T ₄ élevées Fixation d' ¹³¹ I anormalement élevée et « angle de fuite » (N ¹ 2 ^e h : 20 %, 6 ^e h : 30 %, 24 ^e h : 40 %, variations ± 5 %)
	Diagnostic de certitude	0	Absence de freinage thyroïdien (test de Werner négatif). La fixation d' ¹³¹ I ne baisse pas après 6 jours de Cynomel à 75 µg/jour. Le test de stimulation à la TRH est négatif
<i>Diagnostic différentiel</i>	Fausse hyperthyroïdies des neurotoniques	0	Freinage thyroïdien positif (test de Werner +). La fixation d' ¹³¹ I baisse de 50 % Test à la TRH +

Tableau XVII – Critères de diagnostic des hyperthyroïdies. (suite)

<i>Diagnostic de variété</i>	Maladie de Basedow	Goitre diffus, vasculaire Exophtalmie +++ Tremblement ++ (fréquence des chocs émotifs et des conflits)	Scintigraphie : augmentation diffuse et homogène de la thyroïde
	Adénome toxique	Hyperthyroïdie pure Troubles du rythme cardiaque (+++) Nodule palpable	Scintigraphie montrant un no- dule hyperfixant et extinction du reste du parenchyme thy- roïdien
	Goitre multinodulaire hétérogène toxique	Hyperthyroïdie Gros goitre hétéro- gène	Scintigraphie montrant un ou plusieurs nodules hyperfixant au sein d'un parenchyme hété- rogène
	(Basedowifié)	(+ exophtalmie)	Goitre hétérogène hyperfixant
	Thyrotoxicose factice (ingestion volontaire d'hormone thyroïdienne)	Hyperthyroïdie isolée	Fixation d' ¹³¹ I basse en contras- te avec élévation de T4 et T3 plasmatiques
	Thyroïdite	S. inflammatoires thyroïdiens	Anticorps antithyroïdiens + Fixation ¹³¹ I nulle, hormonémie élevée

2° Troubles psychiatriques

Divers troubles psychiatriques peuvent s'observer au cours de l'évolution avant ou après intervention. Ils relèvent souvent de perturbations préexistantes jusque-là latentes. Des syndromes d'agitation grave, des syndromes confusionnels et des délires divers peuvent s'observer. Au maximum est réalisée la « folie basedowienne ».

3° Complications musculaires

La myasthénie thyrotoxique peut entraîner de véritables tableaux paralytiques confinant la malade au lit.

4° Complications osseuses

Une hypercalcémie importante est quelquefois observée.

5° Exophtalmie œdémateuse maligne

Il s'agit d'un tableau rare mais non exceptionnel, dont la pathogénie reste encore mystérieuse et le traitement encore trop souvent voué à l'échec. Ses relations exactes avec l'hyperthyroïdie ou plutôt une cause extrathyroïdienne d'hyperthyroïdie ne sont pas établies.

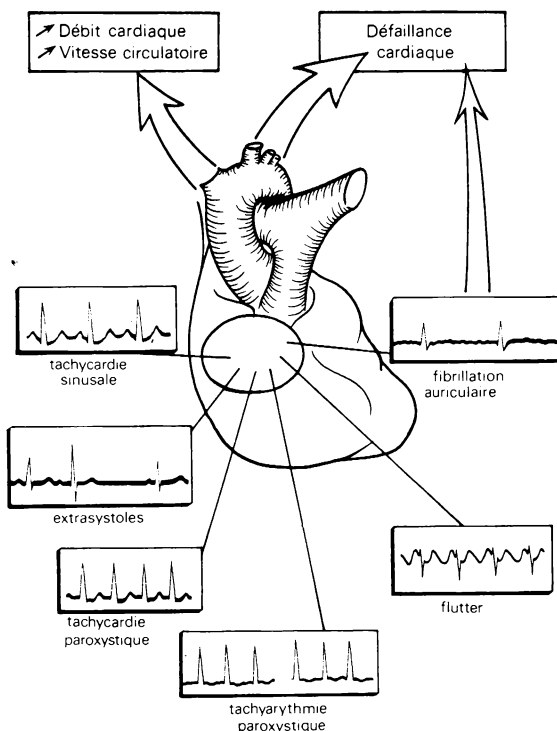


FIG. 28. – Complications cardiaques de l'hyperthyroïdie.

En règle, c'est en quelques jours qu'est réalisé un tableau associant :

Une exophtalmie extrême où la protrusion est telle que la majeure partie du globe oculaire sort de la cavité orbitaire. L'incapacité permanente d'occlusion de la fente palpébrale entraîne des lésions extrêmement rapides de la conjonctive et de la cornée. Il s'y associe constamment :

- des **signes inflammatoires locaux majeurs** : œdème dur péri et rétro-orbitaire, chémosis (inflammation de la conjonctive) ;
- et des **atteintes neuro-musculaires** touchant à des degrés divers les III^e et IV^e paires crâniennes.

L'infection s'y installe avec une grande rapidité et vient ajouter ses risques propres aux précédents.

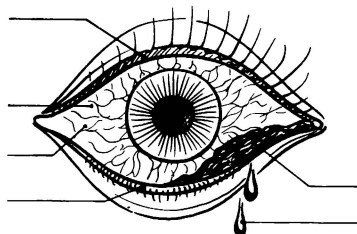
Enfin, il peut s'y associer :

- des **signes neurologiques** (céphalées violentes ; troubles de la conscience) ;
- ou des **signes généraux**, témoins d'un dérèglement hypothalamique : fièvre désarticulée, troubles de la soif, déshydratation voire troubles respiratoires.

Ce tableau gravissime menace au minimum l'avenir fonctionnel de l'œil et peut au maximum mettre en danger le pronostic vital.

*Signes
physiques*

Rétraction
de la paupière
supérieure
Injection
conjonctivale
Paralysie
oculo-motrice
Bouffissure
de la paupière
inférieure

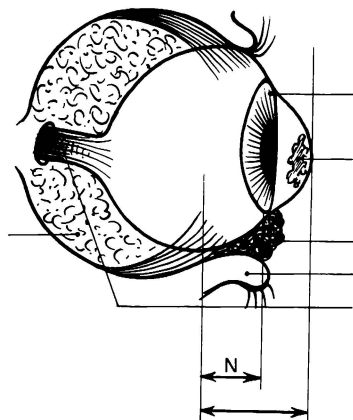


*Signes
fonctionnels*

– Photophobie
– Impression
de sable
dans les yeux
– Brûlure

Chémosis
Larmoiement

Œdème
rétro-orbitaire



Iritis
Kératite
Chémosis
Paralysies
oculo-motrices
Névrite optique

FIG. 29. – Schéma des complications oculaires de la maladie de Basedow.



FIG. 30. – Paralysie oculomotrice au cours d'une maladie de Basedow.

6° *La crise aiguë thyrotoxique*

Elle ne s'observe plus guère qu'en cas de préparation médicale insuffisante à la chirurgie (voir plus loin).

IV. – QUELQUES ASPECTS PARTICULIERS

Le tableau clinique réalisé peut poser des problèmes diagnostiques parfois plus difficiles du fait de modifications dans le groupement des symptômes, de leur survenue sur un terrain particulier.

1° *Adénome toxique*

L'adénome toxique associe :

- un nodule thyroïdien unique,
- des signes de thyrotoxicose pure, c'est-à-dire l'amaigrissement, les troubles cardio-vasculaires, vaso-moteurs, neuro-musculaires, contrastant avec la modération habituelle des manifestations neuro-psychiques.

Par contre, l'exophtalmie et/ou les troubles trophiques et musculaires oculaires manquent constamment. A la scintigraphie le nodule apparaît sous forme d'une zone hyperfixante alors que le reste du parenchyme ne fixe pas ; après stimulation par la TSH celui-ci réapparaît.

2° *Goitre multinodulaire hétérogène toxique (G.M.N.H.T.)*

Une variété très voisine est réalisée par le goitre multihétéronodulaire toxique qui ne se différencie du tableau précédent que par la connaissance ancienne du goitre et son caractère multinodulaire.

La cartographie montre un aspect en damier où alternent des zones hyper et hypofixantes. La stimulation par la TSH fait réapparaître une fixation entre les zones hyperfixantes. *(Figure 2)*

3° *Goitre basedowifé*

Il s'agit d'une maladie de Basedow survenant sur un goitre préexistant.

4° *Chez l'homme*

- L'hyperthyroïdie est 7 fois moins fréquente que chez la femme.
- Le goitre manque souvent, mais quand il existe il est généralement plus volumineux que chez la femme.
- Les signes cardio-vasculaires sont en règle au premier plan, tandis que les signes neuro-psychiques sont discrets voire absents.
- Les modifications du poids sont inconstantes.
- Enfin les troubles oculaires, et en particulier l'exophtalmie oedémateuse sont particulièrement fréquents.

5° *Chez le vieillard*

La symptomatologie est souvent trompeuse du fait de son caractère dissocié.

- Tantôt il s'agit de manifestations cardiaques isolées (troubles du rythme, insuffisance cardiaque) d'apparence primitive.

– Tantôt l'altération de l'état général avec anorexie et amaigrissement fait évoquer un cancer digestif.

– Tantôt enfin, des manifestations neuro-psychiatriques vont faire évoquer une cause vasculaire ou dégénérative.

Il faut souligner ici l'absence ou la modicité du goitre, des phénomènes vaso-moteurs, des manifestations oculaires. C'est dire l'importance d'une bonne analyse de la symptomatologie et la nécessité des examens complémentaires au moindre doute.

6° Chez la femme enceinte

– L'hyperthyroïdie non traitée constitue habituellement une entrave à la fécondité.

– La survenue d'une hyperthyroïdie au cours de la grossesse pose des problèmes difficiles tant sur le plan diagnostique (importance de la mesure de l'index de thyroxine libre) que sur le plan thérapeutique (risque de retentissement fœtal).

7° Les hyperthyroïdies par surcharge iodée

Elles peuvent survenir sur thyroïde saine, mais le plus souvent sur goitre préexistant. La surcharge iodée peut être due à un médicament contenant de l'iode (plus de 300 spécialités en contiennent) et plus particulièrement la *Cordarone**. Ailleurs c'est un examen de contraste radiologique qui en est cause. L'iodémie est plus élevée que ne le voudrait le taux d'hormones thyroïdiennes. L'iodurie est massive. L'élimination iodée peut, lorsqu'elle est complète, s'accompagner de la guérison de la maladie.

8° Les hyperthyroïdies paranéoplasiques

Une stimulation thyroïdienne peut se produire au cours de certains cancers tels que choriocarcinome, môle hydatiforme, capables de produire une substance à activité thyrotrope, sans en avoir les caractères immunologiques.

V. – QUELQUES PROBLÈMES DIAGNOSTIQUES

■ **La dystonie neuro-végétative.** Le problème diagnostique le plus difficile et le plus fréquent n'est pas tant posé par les formes symptomatiques que l'on peut multiplier à l'envie (cardio-vasculaires, digestives, myopathiques, psychiatriques, etc.) que par les formes mineures où les symptômes sont d'intensité modérée. Il s'agit habituellement d'une femme jeune, nerveuse et émotive, qui se plaint d'asthénie, de nervosité, de troubles fonctionnels très divers (crampes, palpitations, algies diverses, difficultés de déglutition) et chez laquelle l'examen clinique retrouve un goitre discret et diffus, un éclat du regard, un tremblement des extrémités, une tachycardie, parfois un certain amaigrissement.

Mais dans ce cas :

– le goitre n'est pas vasculaire.

– Il n'y a pas d'exophtalmie vraie, ni même de rétraction permanente du releveur de la paupière supérieure, ni d'asynergie oculo-palpébrale.

– Le tremblement varie d'un moment à l'autre.

- Surtout, la tachycardie cède au repos.
- L'amaigrissement discret ne s'accompagne ni de polyphagie, ni de fonte musculaire.

- L'asthénie ne s'accompagne ni de diminution objective de la force musculaire, ni d'hyperactivité, elle évoque plutôt une psychasthénie.

- Enfin, les manifestations vaso-motrices sont rares ou très modérées.

On oppose classiquement la main chaude et moite de l'hyperthyroïdienne à la main chaude mais sèche de la neurotonique.

Quoi qu'il en soit, c'est encore beaucoup trop souvent sur des manifestations aussi peu spécifiques qu'un diagnostic clinique trop hâtif d'hyperthyroïdie est porté, entraînant des conséquences thérapeutiques catastrophiques.

Dans tous les cas, aussi typique que puisse paraître la symptomatologie clinique, elle ne doit jamais à elle seule suffire à poser une indication thérapeutique, mais doit toujours être confirmée par les examens complémentaires.

■ **Les thyrotoxicoses factices.** Un problème particulier est posé avec une fréquence croissante par les *thyrotoxicoses factices ou exogènes*.

Le tableau réalisé est celui d'une thyrotoxicose pure, d'apparence primitive, qui serait banale, si ce n'étaient :

- l'absence constante de goitre (à moins qu'il en ait existé longtemps auparavant) ;

- le caractère très capricieux habituel de l'évolution ;

- l'existence fréquente de troubles caractériels différents de ceux de l'hyperthyroïdie et d'antécédents d'obésité passée ou présente.

Le diagnostic repose avant tout sur l'interrogatoire, recherchant la prise, souvent niée initialement par la malade, plus souvent encore méconnue d'elle, de médicaments (en règle à visée amaigrissante) contenant des hormones thyroïdiennes.

Lorsqu'une telle notion est retrouvée, le simple arrêt de la médication intempestive constitue un test diagnostique et thérapeutique en faisant disparaître la symptomatologie thyrotoxique.

Lorsque le problème ne peut pas être résolu par l'interrogatoire, ce qui est fréquent, c'est aux examens biologiques, qu'il faut recourir :

- les hormones thyroïdiennes (T4 et T3) sont élevées ;

- la T.S.H. est effondrée ;

- la fixation d'¹³¹I par la thyroïde est effondrée.

Une telle association, en l'absence de thyroïdite, est très en faveur d'une thyrotoxicose factice.

VI. - TRAITEMENT

A. - MÉTHODES

Le traitement peut être médical, chirurgical ou isotopique.

1° Médical

Le traitement doit s'efforcer de combattre les composantes thyroïdienne et sympathique.

a) De la composante thyroïdienne

■ **L'iode** est le plus ancien antithyroïdien : les iodures captés en masse par

la thyroïde bloquent l'hormonogénèse ; ils diminuent la vascularisation thyroïdienne et mettent le tissu thyroïdien au repos.

L'iode est administré ici sous forme de solution forte de Lugol :

- iode métalloïdique 5 g
- iodure de potassium 10 g
- eau distillée q.s.pr. 10 ml

qui contient 126,5 mg d'iode par ml (1 ml = X gouttes).

La dose quotidienne est de LX gouttes en 3 prises.

L'iode a une action favorable dans les formes de gravité moyenne et dans la préparation à la thyroïdectomie. Son action, qui apparaît au bout de quelques jours atteint son maximum du 5^e au 15^e jour.

■ **Les antithyroïdiens de synthèse.** Les dérivés de la thiourée bloquent les différentes étapes de la synthèse hormonale dans la thyroïde. Les effets indésirables sont les intolérances digestives et les accidents allergiques cutanés et anaphylactiques. De plus, il peut exister un phénomène d'échappement avec reprise aiguë évolutive de la maladie.

Le traitement comprend deux périodes :

- l'une d'attaque comporte des doses fortes pendant deux mois ;
- l'autre d'entretien doit être longue (18 mois) et à doses progressivement dégressives. La dose est diminuée tous les deux mois en fonction de l'évolution.

Cette posologie dégressive est prescrite sous le contrôle de l'état clinique (poids, rythme cardiaque, exophtalmie), du réflexogramme achilléen et du taux des hormones thyroïdiennes.

Les résultats :

- *L'évolution immédiate est favorable.* Dès le 10^e ou 20^e jour, l'amélioration commence. Elle est évidente à la fin du 2^e mois : la tachycardie et la nervosité

Tableau XVIII

Noms chimiques	Noms de spécialités	Présentation	Posologie : attaque (en comprimés)	Posologie : entretien (en comprimés)
Dérivé du thiouracile :		comprimés (en mg)		
Propylthiouracile	<i>Prophylthiouracile</i> (Diamant) (¹)	25	8 à 12	1 à 3
Benzylthiouracile	<i>Basdène</i> (Thérapiex)	25	8 à 12	4
Dérivé de l'imidazole :				
Carbimazole	<i>Néo-Mercazole</i> (Nicholas)	5	8 à 12	2 à 3

(¹) Non commercialisé en France.

ont disparu, le poids a augmenté, le réflexogramme achilléen s'est allongé.

Les échecs qui sont rares, sont en général dus à une posologie insuffisante. Les échecs survenus malgré la poursuite à doses suffisamment élevées et prolongées (au moins 2 mois) évitent de recourir à l'une des autres méthodes dont l'emploi est rendu plus difficile qu'en première intention.

— Les résultats éloignés sont bons dans la majorité des cas, la guérison est définitive dans 60 à 70 p. 100 des cas.

Dans 30 à 40 p. 100 des cas, une rechute survient dans un délai de quelques mois après l'arrêt du traitement. Elle survient plus volontiers après des traitements trop courts ou suivis irrégulièrement. Ces rechutes demeurent accessibles à la reprise du traitement.

Les accidents :

— Les troubles digestifs sont peu fréquents et le plus souvent passagers.
— Des éruptions cutanées parfois associées à des arthralgies et de la fièvre peuvent survenir vers le 10^e jour.

— Les accidents sanguins sont des cytopénies.

Une leucopénie avec granulopénie peut apparaître sous traitement. Elle doit être distinguée d'anomalies semblables apparues avant tout traitement qui sont des manifestations de l'hyperthyroïdie. Cette leucopénie est sans gravité dans la plupart des cas, mais peut évoluer vers l'agranulocytose. C'est dire la nécessité d'une surveillance hématologique hebdomadaire pendant les deux premiers mois. Un chiffre de leucocytes inférieur à 3 000, une polynucléose inférieure à 50 p. 100, imposent l'arrêt du traitement.

b) De la composante sympathique

L'analogie entre certains symptômes de la maladie de Basedow et ceux dus à l'excitation du sympathique a suscité l'emploi de sympatholytiques notamment de β -bloquants

Les β -bloquants :

— Le propranolol (*Avlocardyl*) bloque uniquement les récepteurs β sans action sur les récepteurs α . Aux posologies utilisées il ne provoque pas d'hypotension artérielle, il ralentit le rythme cardiaque. Il est présenté en comprimés dosés à 40 mg ; la dose quotidienne est 1 à 3 comprimés, à répartir en 4 ou 6 prises dans la journée car son action est rapide et brève. Les autres β -bloquants n'ont pas d'avantage sur le propranolol dans l'hyperthyroïdie.

Sous l'action des β -bloquants la tachycardie, la nervosité et le tremblement diminuent et disparaissent en quelques jours, améliorant le confort de l'hyperthyroïdien ; mais les autres signes tels que l'amaigrissement, l'exophtalmie ne sont pas modifiés. Les β -bloquants ne constituent qu'un adjuvant aux antithyroïdiens de synthèse ou pour préparer à une thyroïdectomie en association avec eux.

Tous les β -bloquants sont contre-indiqués, rappelons-le, en cas de bloc auriculo-ventriculaire, d'asthme, d'ulcère gastroduodénal et d'insuffisance cardiaque, mais pas lorsque celle-ci est due à l'hyperthyroïdie.

2° Chirurgical

Le traitement chirurgical donne de bons résultats à condition de savoir préparer ces malades.

■ **La préparation à l'intervention est indispensable**, car il ne faut opérer les hyperthyroïdiens que lorsqu'ils sont redevenus euthyroïdiens. Ce traitement médical préopératoire a l'avantage de diminuer le caractère vasculaire du goitre et de réduire aussi le risque d'hémorragie peropératoire et surtout d'éviter ou de minimiser les accidents généraux post-opératoires. Il comporte :

– *Soit des antithyroïdiens de synthèse*. Par exemple, carbimazole à raison de 50 à 60 mg (10 à 12 comp.) par jour pendant un mois environ. Ceux-ci ne comportent pas de risque « d'échappement » et neaturent pas la thyroïde.

– *Soit de l'iode* sous forme de solution forte de Lugol, de façon à rendre le malade euthyroïdien et à faire disparaître l'hypervascularisation du goitre ;

– *Des sédatifs* : phénobarbital, diazépam (*Valium 5*) 3 fois par jour.

– *Des β -bloquants* : propranolol (*Avlocardyl*) 2 à 5 comprimés à 40 mg/j.

■ **L'intervention** consiste en une thyroïdectomie subtotale préservant les parathyroïdes. C'est une intervention bien réglée, dont la mortalité opératoire est presque nulle.

■ **Les résultats**. Après thyroïdectomie, l'amélioration clinique est rapide : elle débute dès les semaines suivantes. Une hypothyroïdie transitoire est possible ; elle est plus une sécurité contre la récurrence qu'une complication.

■ **Les complications post-opératoires :**

– *L'atteinte des récurrents* ne s'observe que dans les très volumineux goitres à prolongement postérieur rétro-pharyngien dont l'extériorisation est parfois difficile. La blessure du *nerf laryngé externe* donne une faiblesse de la voix.

– *L'insuffisance parathyroïdienne*, liée exceptionnellement à l'exérèse, plus souvent à l'ischémie des parathyroïdes, demeure rare.

– *La crise aiguë thyroïdienne* est une éventualité rare depuis la préparation systématique à l'intervention. Elle réalise un tableau de thyrotoxicose majeure où dominent : l'hyperthermie, l'accélération extrême du cœur avec insuffisance cardiaque rapide ; la déshydratation ; des troubles de la conscience variables (agitation ou au contraire adynamie), mais à peu près constants.

Parfois, des manifestations pseudo-paralytiques dues à un brusque effondrement de la force musculaire (graves lorsqu'il s'agit des muscles respiratoires).

De pronostic très sévère, la crise aiguë thyroïdienne pose des problèmes de réanimation et de traitement difficiles.

Le traitement en est symptomatique. Il comporte :

– le refroidissement par des vessies de glace posées sur les racines des membres, la tête, la région précordiale ;

– la réhydratation ;

– l'administration de corticoïdes, d'iodure de sodium par voie intraveineuse lente ;

– de sédatifs : phénobarbital, diazépam (*Valium*) à forte dose ;

– il est nécessaire d'utiliser le propranolol (*Avlocardyl*) sous contrôle électrocardiographique permanent et à doses importantes.

Tableau XIX – Traitement de la maladie de Basedow

	Médical antithyroïdiens de synthèse + β bloquants + neurosédatifs	Chirurgical thyroïdectomie subtotale après prépa- ration médicale jusqu'à l'euthyroïdie	Iode radio-actif
Avantages	Simple, facilement accepté.	D'action rapide (2 mois) permet examen anatomo-pathologique.	Simple, d'action assez rapide (2 à 3 mois).
Indications	- petit goitre, - 1^{re} poussée récente (< 1 an) d'intensité moyenne, - formes compliquées (traitement médical au moins initial).	- goitre volumineux, - échec du traitement médical.	- petit goitre, - échec du traitement médical, - contre-indication de la chirurgie
Contre-indications	Hémopathies.	- âge > 70 ans, - complications oculaires, - complications psychiatriques.	- enfants, hommes jeunes, femmes en période d'activité génitale, - goitre volumineux.
Complications - précoces - tardives • hypothyroïdie • récidives	Leucopénie, granulopénie. < 1 pour 100 40 pour 100	- risque anesthésie générale et opéra- toire < 1 pour 100 - paralysie récurrent < 2 pour 100 - hypoparathyroïdie < 2 pour 100 10 à 20 pour 100 5 pour 100	Exacerbation des signes de thyrotoxicose du 8^e au 30^e j. 2 à 5 pour 100 par an 25 pour 100 après 7 ans. < 5 pour 100

3° Isotopique

Le traitement par l'iode radioactif a l'avantage d'être simple, puisqu'il suffit généralement de faire ingérer une dose unique d' ^{131}I .

La dose nécessaire varie en fonction inverse du taux de fixation et doit être d'autant plus forte que la glande est plus volumineuse. Les doses administrées dans le traitement d'une maladie de Basedow varient de 3 à 6 millicuries environ.

■ **Résultats.** Dans la majorité des cas, les résultats sont favorables et perceptibles dès la 2^e semaine, puis l'amélioration se poursuit lentement jusqu'au 2^e mois date à laquelle on peut apprécier l'efficacité du traitement.

Dans quelques cas, le traitement est inefficace ; l'action est incomplète ou transitoire. La dose administrée a été trop faible et une 2^e, parfois une 3^e dose sont nécessaires.

■ **Complications :**

– Le risque de *mutation génétique* est faible, mais il est préférable d'éviter l'administration d' ^{131}I chez les sujets de moins de 40 ans.

– Le risque d'*hypothyroïdie secondaire* est plus grand. Cette insuffisance thyroïdienne apparaît tardivement, plusieurs années après le traitement isotopique, ce qui explique que sa fréquence soit croissante. C'est pour éviter son apparition que beaucoup d'auteurs préfèrent l'administration de doses faibles éventuellement renouvelées.

B. – INDICATIONS

Les indications sont difficiles à schématiser car un certain nombre de facteurs entrent en ligne de compte :

– Certains sont extra-thyroïdiens : l'âge, le terrain, les conditions de vie (difficulté à surveiller régulièrement des malades du fait de leur domicile ou de leur travail).

– D'autres sont liés à la maladie thyroïdienne : gravité du tableau clinique et volume du goitre.

– **Dans les formes récentes**, évoluant depuis moins de 6 mois, sans goitre volumineux, le traitement médical est indiqué : antithyroïdiens de synthèse associés au β -bloquants ; le traitement est adapté ensuite, en diminuant progressivement la posologie (tous les mois ou tous les deux mois) ; la durée du traitement est de 18 mois ; la guérison est obtenue dans environ 50 % des cas ; les rechutes à l'arrêt du traitement ne sont pas rares et les échecs du traitement possibles.

Dans ces cas, on a recours à une méthode radicale (iode radio-actif ou chirurgie).

– **Les hyperthyroïdies à petit goitre diffus**, ayant mal réagi aux antithyroïdiens de synthèse sont en principe justiciables de la chirurgie.

– **Les hyperthyroïdies de la femme jeune** ayant échappé à l'effet des antithyroïdiens de synthèse, **les hyperthyroïdies à gros goitre**, sont justiciables de la chirurgie, ainsi que les **goitres multinodulaires ou plongeants**.

Sont également considérées comme chirurgicales, les hyperthyroïdies des sujets négligents ou difficiles à surveiller.

– **Dans les formes compliquées**, le problème est beaucoup plus délicat ; mais elles incitent toujours à commencer le traitement par les ATS.

a) *Les cardiomyopathies* posent des problèmes particuliers : elles nécessitent parfois un résultat rapide et peuvent inciter à préconiser la chirurgie après préparation par les antithyroïdiens de synthèse et éventuellement par les β -bloquants.

Ailleurs, l'âge, l'état du malade, font pencher vers l'IRA-thérapie.

b) *Les exophtalmies œdémateuses* posent un problème particulièrement délicat puisqu'elles sont susceptibles d'être aggravées par les traitements radicaux (peut-être moins par les antithyroïdiens de synthèse). L'association de corticoïdes à forte dose et la trépanation décompressive de l'orbite peuvent être efficaces.

Cas particuliers

– **L'adénome toxique** peut être traité :

- soit par la **chirurgie** : lobectomie totale unilatérale après courte préparation médicale ;
- soit par l'**iode radioactif** ; le risque d'insuffisance thyroïdienne ultérieure est ici très faible car seul le nodule fixe l'iode.

Le choix entre ces deux méthodes dépend de l'âge, de l'existence éventuelle de contre-indications opératoires.

– **Le goitre multinodulaire toxique** pose un problème un peu plus délicat. La chirurgie est encore ici conseillée, mais on n'a plus la certitude d'avoir enlevé tout le tissu autonomisé.

– **Les exophtalmies malignes** mettent en danger et à brève échéance le pronostic oculaire et peuvent conduire à prescrire des corticoïdes à forte dose, de la radiothérapie rétro-orbitaire, ou des interventions locales (tarsorrhaphie, décompression orbitaire).

– **Les hyperthyroïdies paranéoplasiques** réclament avant tout l'exérèse de la tumeur responsable. Lorsque celle-ci ne peut être réalisée, une méthode radicale s'impose (IRA-thérapie à doses destructrices en règle).

– L'existence de manifestations cliniques inflammatoires et de signes biologiques évoquant une **pathologie auto-immune** doit rendre prudent dans l'application de méthodes radicales (IRA, chirurgie) le risque d'hypothyroïdie y étant majeur.

E. – HYPOTHYROIDIES

1° HYPOTHYROIDIES PRIMITIVES DE L'ADULTE

L'hypothyroïdie est une maladie fréquente, largement prédominante chez la femme. Le diagnostic est souvent retardé par le développement progressif de la symptomatologie, de sorte que le tableau clinique est souvent « évident » lorsqu'on examine les malades.

Toutefois, les complications peuvent être sérieuses, voire vitales – cardiaques en particulier – ce qui invite à essayer de reconnaître la maladie le plus tôt possible.

I. – PHYSIOPATHOLOGIE

Les mécanismes responsables de la survenue d'une insuffisance thyroïdienne sont nombreux.

■ **L'insuffisance de tissu thyroïdien sécrétant** peut être :

- *spontanée* (agénésie, thyroïde ectopique) ;
- *provoquée* (thyroïdectomie totale pour cancer par exemple).

■ **La destruction du tissu thyroïdien** peut être :

- *spontanée* (après une thyroïdite auto-immune type Hashimoto) ;
- *provoquée* (après administration d'une dose thérapeutique d'iode radioactif).

■ **Les troubles de l'hormonogénèse** peuvent être :

- *spontanés* (goitres diffus congénitaux) ;
- *provoqués* par des médicaments tels que l'iode en excès inhibant la captation d'iode, les antithyroïdiens de synthèse inhibant l'oxydation des iodures et/ou l'iodation de la tyrosine et le couplage des mono et diiodotyrosines, les sels de lithium inhibant la libération des hormones thyroïdiennes.

Conséquences de l'hypothyroïdie sur les différents appareils et les métabolismes

– **Téguments et phanères.** On note une augmentation de la quantité de substance fondamentale mucoprotéique hydrophile responsable d'une infiltration mucoïde des téguments et des muqueuses.

– **Appareil cardio-vasculaire :**

- Le débit cardiaque est diminué ; la vitesse circulatoire est réduite ;
- Le myocarde est infiltré par la substance mucoïde et il existe souvent un épanchement péricardique riche en albumine et en cholestérol.

– **Appareil respiratoire :**

- Un épanchement pleural bilatéral est fréquent ; les muscles respiratoires sont infiltrés par la substance mucoïde ; les centres respiratoires sont déprimés.

– **Appareil digestif.** Le péristaltisme intestinal est réduit avec *constipation*.

– **Système nerveux.** La carence hormonale provoque un ralentissement de toutes les fonctions intellectuelles et une infiltration mucoïde des fibres nerveuses.

– **Muscles.** On note une lenteur de la décontraction musculaire et de la relaxation. La créatine-phospho-kinase (CPK) sérique est élevée. Les masses musculaires sont infiltrées comme le tissu sous-cutané.

– **Squelette.** La carence thyroïdienne provoque avant la puberté un arrêt de la croissance des os longs, avec apparition d'une dysgénésie épiphysaire.

– **Hématopoïèse.** Une anémie est constante, normochrome, normocytaire, voire macrocytaire. La masse sanguine est augmentée mais le volume globulaire est bas.

– **Glandes endocrines.** Une insuffisance surrénale fonctionnelle peut brutalement se démasquer lors de la mise en route de l'opothérapie substitutive.

– *Métabolisme glucidique.* La courbe d'HGP est variable : soit aplatie, soit normale, soit même du type diminution de la tolérance glucidique.

– *Métabolisme lipidique.* L'hyperlipidémie et l'hypercholestérolémie sont dues à la baisse du catabolisme lipidique.

– *Métabolisme protéidique.* La masse protéique musculaire est réduite.

– *Métabolisme phosphocalcique.* Il existe une précipitation calcique osseuse anormalement élevée.

– *Métabolisme énergétique.* La consommation d'oxygène est réduite avec baisse du métabolisme basal et hypothermie.

En conclusion, les risques à long terme sont de deux ordres :

- d'une part, des complications cardio-vasculaires en rapport avec le ralentissement cardiaque, les troubles du rythme et l'artériosclérose due aux troubles métaboliques ;
- d'autre part, les complications neuro-psychiques dont le terme possible est le coma myxoédémateux.

Mais il ne faut pas mésestimer le retentissement général d'autres complications, telles que l'anémie, l'insuffisance rénale fonctionnelle, l'insuffisance surrénale fonctionnelle.

II. – CLINIQUE

1° Forme classique du myxoédème évolué

La lenteur d'apparition des symptômes, leur caractère insidieux, l'apathie et l'indifférence, l'attribution des troubles à la ménopause font que bien souvent le diagnostic est posé tard devant un tableau clinique évident qui évolue depuis plusieurs années.

■ Chez cette femme au visage arrondi « en pleine lune » avec paupières infiltrées, teint pâle, cireux, cyanose des lèvres et des pommettes, cheveux secs, ternes et clairsemés, ***l'examen met en évidence :***

- une *asthénie* constante physique, psychique, intellectuelle et sexuelle.
- une *bradycinésie* avec gestes lents et malhabiles, réponses lentes, somnolence ;
- une *frilosité* avec hypothermie ;
- une *bradycardie* et une constipation.

■ ***Les modifications de la peau et des phanères*** sont particulièrement évocatrices et on constate dès l'inspection :

- la pâleur cireuse de la peau, qui est sèche, squameuse, froide ;
- la cyanose des pommettes et des lèvres ;
- la dépilation de l'aiselle, du pubis, de la queue du sourcil ;
- l'aspect sec et cassant des cheveux dont la chute est notable ;
- la fragilité des ongles qui sont secs, striés, cassants et repoussant mal.

L'infiltration du derme et de l'hypoderme par un faux œdème élastique, ferme, constitué d'eau et de mucoprotéines entraîne un épaississement du pli cutané, un effacement des rides et des plis normaux qui réalisent au niveau :

- du visage, une bouffissure généralisée avec élargissement des ailes du nez et des lobules des oreilles, épaississement des lèvres, disparition des rides et des plis ;
- des extrémités, un élargissement avec doigts et orteils boudinés ;
- du tronc et des membres, un aspect cylindrique avec comblement des creux sus-claviculaires, axillaires et inguinaux.

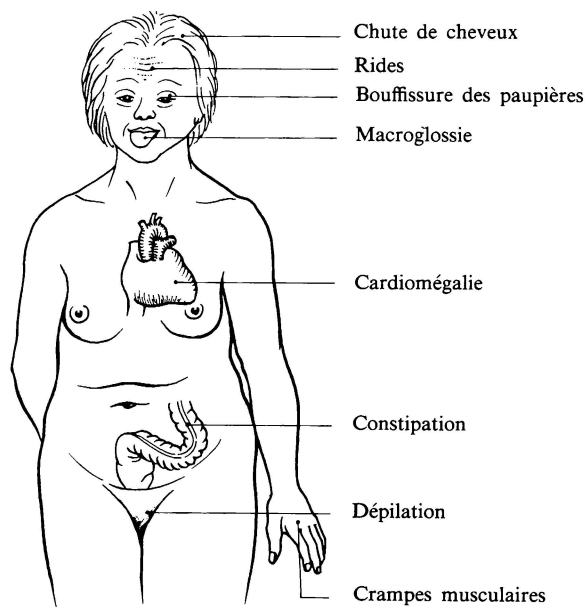


FIG. 31. – Syndrome d'hypothyroïdie.



FIG. 32. – Faciès d'hypothyroïdie.

Les muqueuses sont également infiltrées. L'infiltration atteint :

- les cordes vocales avec raucité de la voix ;
- la trompe d'Eustache responsable d'hypoacousie et de bourdonnements d'oreilles ;
- la langue avec macroglossie ;
- la muqueuse nasale avec ronflements nocturnes.

■ **Il existe des manifestations neuro-musculaires :**

- *Sensation d'enraidissement* musculaire avec crampes caractérisées.
- *Empâtement* des masses musculaires qui sont tendues, dures et douloureuses.
- *Réaction pseudo-myotonique* avec retard parfois considérable à la décontraction musculaire lors de la recherche des réflexes ostéotendineux.

■ **La palpation de la loge thyroïdienne** donne des résultats variables :

- Le plus souvent la thyroïde n'est pas palpable.
- Parfois, l'existence d'un goitre oriente vers une thyroïdite de Hashimoto.

■ **Au total** dans cette forme caricaturale en rapport avec une évolution prolongée et méconnue, les examens complémentaires sont demandés pour pratiquer un bilan de la maladie, en particulier cardiaque. Par contre, dans les formes frustes débutantes et trompeuses sur lesquelles nous allons insister, il est indispensable de penser systématiquement à une éventuelle hypothyroïdie et de demander quelques examens simples qui infirmeront ou confirmeront ce diagnostic. Le diagnostic d'hypothyroïdie est encore trop souvent méconnu.

Tableau XX – Fréquence des signes au cours de l'hypothyroïdie de l'adulte.

<i>Signes d'hypermétabolisme :</i>		Chute des cheveux	57 %
Asthénie	99 %	Cédèmes périphériques	55 %
Frilosité	89 %	Raucité de la voix	52 %
Prise de poids	59 %	Surdité	32 %
<i>Signes cardiaques :</i>		<i>Signes digestifs :</i>	
Bradycardie	95 %	Constipation	61 %
Palpitations	31 %	<i>Signes musculaires :</i>	> 70 %
Douleurs précordiales	25 %		
<i>Signes cutané-muqueux :</i>		<i>Signes nerveux :</i>	
Peau sèche	97 %	Léthargie	91 %
Diminution de la sudation	89 %	Parole lente	91 %
Langue épaisse et étalée	82 %	Pertes de mémoire	66 %
Chute de la pilosité	76 %	Troubles psychiques	35 %
Pâleur	67 %		

2° *Formes frustes, débutantes*

Certains petits signes doivent faire évoquer le diagnostic, surtout chez la femme jeune :

- asthénie à l'effort,
- maladresse récente des mouvements fins de la main ;
- paresthésies des extrémités (picotements et fourmillements des doigts, crampes des mollets et des pieds) ;

- chute des cheveux qui ont perdu leur souplesse ;
- sécheresse des téguments ;
- bouffissure des paupières qui persiste dans la journée ;
- augmentation du poids malgré un régime alimentaire restrictif ;
- constipation et frilosité ;
- baisse du ton de la voix ;
- troubles psychiques et intellectuels avec baisse du rendement.

Il faut systématiquement demander quelques examens simples explorant la fonction thyroïdienne.

3° Formes trompeuses par l'existence d'un symptôme prédominant, formes compliquées

Toutes les complications de l'hypothyroïdie peuvent s'intégrer dans un tableau dont le diagnostic est facile.

Toutefois, bien souvent ces manifestations sont au premier plan et peuvent induire en erreur si on méconnaît l'hypothyroïdie sous-jacente.

a) Les manifestations cardiaques

Ce sont les plus fréquentes. Elles compliquent toujours l'hypothyroïdie évoluée. Elles revêtent trois aspects souvent intriqués.

– *Les troubles du rythme.* Outre la bradycardie sinusale, on peut observer des blocs auriculo-ventriculaires paroxystiques ou permanents.

Les blocs de branche sont particulièrement fréquents, incomplets ou complets. Leur gravité est variable.

D'autres troubles du rythme, paroxystiques sont surtout à craindre lors de la mise en route trop brutale du traitement substitutif.

– *Les manifestations coronariennes* ne sont pas rares, liées à l'atteinte vasculaire, l'anémie et l'hypoxémie. Il s'agit le plus souvent d'angor d'effort, parfois sévère et volontiers aggravé par l'opothérapie.

En effet, l'hypothyroïdie « protège » le cœur en raison de l'hypo-métabolisme et de la réduction d'activité des catécholamines au niveau du myocarde qu'elle entraîne. Le retour à l'euthyroïdie avec augmentation du travail cardiaque et de la consommation d'oxygène du myocarde risque d'extérioriser une insuffisance coronarienne. C'est dire la prudence et la progressivité de l'opothérapie indispensables chez ces malades.

– *L'insuffisance cardiaque* se traduit par une dyspnée d'effort, une cyanose et les signes cliniques d'une insuffisance cardiaque globale. Le cœur est gros, peu battant et le débit cardiaque est très bas. Cette cardiomégalie correspond d'une part à une infiltration du myocarde, d'autre part à une péricardite liquidienne riche en cholestérol.

b) Les manifestations neuro-psychiques sont fréquentes

Outre le ralentissement intellectuel et les « trous de mémoire », on peut observer de véritables syndromes dépressifs et quelques bouffées d'excitation, « paradoxales » sur ce terrain.

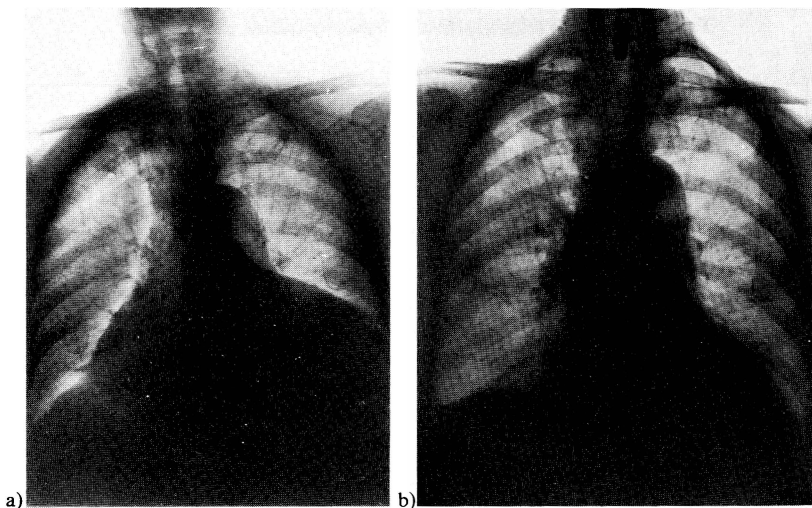


FIG. 33. – Cœur d'hypothyroïdie.

a) Avant traitement.

b) Après traitement.

c) L'anémie

Elle est souvent profonde, apparemment majorée par une hémodilution. Il peut s'agir d'une anémie normochrome ou hypochrome, sidéropénique. Plus caractéristique est l'existence d'une anémie macrocytaire pseudo-biermérienne.

d) Les formes digestives

Elles sont de diagnostic délicat : la constipation, la distension colique et l'hypotonie de la vésicule biliaire peuvent égarer le diagnostic ; ailleurs, un tableau œdémato-ascitique avec hépatomégalie, pâleur, et dépilation, troubles du comportement, ne doit pas être mis trop facilement sur le compte d'un éventuel éthylysme.

e) Les formes avec atteinte associée ou retentissement sur d'autres glandes endocrines

Elles peuvent attirer secondairement l'attention sur l'hypothyroïdie. On y pensera devant :

- des troubles des règles, une aménorrhée avec galactorrhée ;
- une stérilité ;
- des manifestations d'insuffisance corticosurrénale ;
- un diabète sucré ou des manifestations hypoglycémiques ;
- des maladies auto-immunes telle une maladie de Biermer.

Tableau XXI – Diagnostic des hypothyroïdies de l'adulte.

		Critères cliniques	Critères biologiques
Diagnostic positif	Diagnostic de probabilité	- Infiltration cutanéomuqueuse (macroglossie, voix rauque, surdité) - Ralentissement psychomoteur - Troubles musculaires (crampes surtout des doigts) - Troubles digestifs : constipation - Gros cœur - Bradycardie - Hypothermie	Réflexogramme lent Métabolisme basal $< -20\%$ Cholestérol élevé Anémie Masse sanguine augmentée CPK élevée
	Diagnostic de certitude	Aucun	T4, indice de thyroxine libre, T3 plasmatiques effondrés. Éventuellement fixation ^{131}I basse
	Diagnostic différentiel	Aucun	En cas de fixation basse : saturation iodée
Diagnostic différentiel	Hypothyroïdie « basse »	Pas de goitre : hypothyroïdie primitive sans cause ou après thyroïdite	TSH plasmatique élevée. Éventuellement test de Querido négatif : la fixation de ^{131}I ne s'élève pas après stimulation
	Hypothyroïdie « haute »	Insuffisance antéhypophysaire (s. cliniques et biologiques)	TSH plasmatique basse Test à la TRH négatif
Diagnostic de variété	Thyroïdite chronique	Goitre ferme (+ + +)	Anticorps antithyroïdiens positifs
	Médicaments	Prise de produits contenant de l'iode (<i>Amplivix, Cordarone, etc.</i>)	Iodémie totale élevée (+ + +) T4 et T3 effondrées Fixation ^{131}I nulle
	Thyroïde anormale	Début dans le jeune âge	Cartographie : thyroïde ectopique ou absente
	Involution de la thyroïde	0	0

Note : Les troubles de l'hormogénèse survenant tôt dans la vie ne font pas partie des hypothyroïdies de l'adulte.

III. – EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Ils sont indispensables pour confirmer le diagnostic et préciser la thérapeutique.

■ **Certains apprécient le retentissement métabolique et tissulaire de l'hypothyroïdie**

- La numération globulaire montre une anémie souvent macrocytaire.
- Le métabolisme de base est abaissé et garde une certaine valeur dans l'hypothyroïdie.
- Le cholestérol sanguin est augmenté ainsi que les lipides totaux.
- Le réflexogramme achilléen est allongé, supérieur à 400 ms.

■ **D'autres affirment la réalité de l'hypothyroïdie**

- Les hormones thyroïdiennes sont effondrées : $T4 < 3 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$; indice de thyroxine libre abaissé $< 1,2$ et $T3 < 50 \text{ ng}/100 \text{ ml}$.
- Le taux de TSH est élevé ($\geq 10 \mu\text{UI}/\text{ml}$), ce qui élimine une hypothyroïdie d'origine hypophysaire. *
- La fixation de l' ^{131}I par la thyroïde est très basse, toujours inférieure à 5 %, 10 % et 20 % respectivement à la 2^e, 6^e et 24^e heure.
- L'image scintigraphique ne peut être obtenue que si la captation de l'iode radio-actif (ou du ^{99}Tc) est suffisante. Elle est en général de mauvaise qualité et hétérogène. Elle possède peu d'intérêt diagnostique et pronostique.

■ **Dans tous les cas, il est indispensable d'essayer de retrouver une étiologie** et dans cette optique certains examens sont indispensables :

- Le dosage de l'iode total plasmatique complété éventuellement par celui de l'iodurie des 24 heures. Une iodémie totale élevée implique que l'hypothyroïdie peut être en rapport avec une surcharge d'origine exogène (iode minéral ou plus souvent organique). La notion de radiographies avec produits iodés dans les antécédents, ou de traitements par médicaments contenant de l'iode (amiodarone, benziodarone, etc.) est fondamentale.
- La recherche des anticorps antithyroïdiens. Une positivité notable (antithyroglobuline $\geq 1/2500$ et antimicrosomes $\geq 1/50$) fera penser à la possibilité d'une thyroïdite.

IV. – ÉVOLUTION

En dehors des hypothyroïdies par surcharge iodée qui s'améliorent en général au fur et à mesure que l'iode s'élimine par voie urinaire, toutes les autres hypothyroïdies ont une évolution progressive vers l'aggravation : la survenue de complications est inévitable, en particulier cardiaques ; le terme évolutif est le coma myxoédémateux.

Le tableau clinique s'installe plus ou moins brutalement.

- C'est un coma calme, profond, avec abolition des réflexes ostéotendineux.
- L'hypothermie est le maître-symptôme, parfois inférieure à 35°C.
- La bradycardie et l'hypotension sont constantes.
- La bradypnée avec pauses respiratoires objective l'insuffisance ventilatoire en rapport avec divers facteurs : météorisme abdominal, épanchements pleuraux, macroglossie et œdème laryngé, encombrement trachéo-bronchique,

déficience des muscles respiratoires, infections respiratoires diverses qui entraînent une hypoxie sévère.

L'évolution est souvent mortelle malgré une réanimation bien conduite.

V. – DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Reconnaître l'hypothyroïdie, est en fait le principal problème devant une forme fruste ou trompeuse. Dans ces cas il faut penser à demander les dosages hormonaux qui permettent toujours le diagnostic.

VI. – DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

L'enquête étiologique sera menée différemment selon l'origine primitive ou secondaire de l'insuffisance thyroïdienne.

1° Hypothyroïdie par atteinte primitive de la thyroïde

Cette atteinte primitive de la thyroïde avec intégrité de l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien se caractérise par une élévation franche de la T.S.H. Elle relève de multiples causes.

a) Thérapeutiques

■ *Iode radioactif.*

Après administration d'une ou plusieurs doses d'*iode radioactif* pour traiter une maladie de Basedow le risque d'hypothyroïdie demeure, bien que les doses de radio-élément utilisé soient moindres qu'autrefois. Cette insuffisance thyroïdienne peut apparaître plusieurs années après le traitement. Elle s'aggrave progressivement. Elle comporte souvent une dominante musculaire.

■ *Chirurgie*

La thyroïdectomie totale pour cancer thyroïdien entraîne inévitablement une hypothyroïdie sévère et précoce. La thyroïdectomie subtotale pour maladie de Basedow peut se compliquer aussi d'insuffisance thyroïdienne, mais à un bien moindre degré. Ce résultat est fonction de la quantité de parenchyme enlevé toujours difficile à apprécier même à l'aide de pesées comparatives et de l'état du parenchyme restant.

■ *Médicaments*

Parmi les médicaments, les *antithyroïdiens de synthèse* peuvent dépasser le but recherché au cours du traitement d'une maladie de Basedow. La correction du surdosage fait disparaître rapidement l'hypothyroïdie.

Les *médicaments iodés* tels que l'amiodarone (*Cordarone*[®]), la benziodarone (*Amplivix*[®]) peuvent bloquer la synthèse hormonale de façon durable. Ces hypothyroïdies par surcharge iodée s'observent plus volontiers chez les sujets qui ont des antécédents personnels et familiaux de pathologie thyroïdienne. Il est préférable d'éviter ces prescriptions chez de tels sujets. Si celles-ci

deviennent impérieuses, il est nécessaire de suivre de près ces sujets pour pouvoir déceler les premiers signes d'insuffisance thyroïdienne.

Des médicaments iodés, on peut rapprocher les opacifiants radiologiques qui peuvent faire courir le même risque.

Les sels de lithium (*Neurolithium^R*, *Téralite^R*) prescrits au long cours dans le traitement des états maniaque-dépressifs inhibent la libération des hormones thyroïdiennes. Ils peuvent provoquer un goitre simple, puis une hypothyroïdie dont la correction médicale n'est pas incompatible avec la poursuite du traitement par les sels de lithium.

A côté de ces trois principaux groupes de médicaments, il est classique de citer les hydantoïnes, la phénylbutazone, le cobalt, le brome dont le rôle paraît bien moindre.

Nous ne ferons que citer certains aliments tels que choux, le rutabaga, le manioc, dont la consommation prolongée, à forte dose peut être génératrice de goitre et d'hypothyroïdie.

b) Thyroïdites

La thyroïdite lympho-plasmocytaire d'Hashimoto occupe de loin la première place parmi les thyroïdites responsables d'insuffisance thyroïdienne. Cette thyroïdite autoimmune évolue dans la grande majorité des cas vers la destruction du parenchyme thyroïdien.

La thyroïdite subaiguë de de Quervain n'entraîne une telle évolution que dans des formes prolongées, récidivantes.

Enfin, fréquemment on ne retrouve aucune cause à l'hypothyroïdie survenue par involution thyroïdienne dont l'origine, sans doute immunologique, n'est pas encore toujours prouvée.

2° Hypothyroïdie secondaire à une atteinte hypothalamo-hypophysaire

Cette mise au repos de la thyroïde par défaut de stimulation d'origine haute se caractérise par une absence d'élévation de la T.S.H. malgré l'effondrement des hormones thyroïdiennes (T4 et T3).

Si la lésion est *antéhypophysaire*, les causes peuvent être tumorales (adénomes sécrétants ou non), vasculaire (nécrose antéhypophysaire du post-partum de Sheehan), thérapeutique à la suite d'un traitement isotopique ou neurochirurgical.

Si la lésion est *hypothalamique*, les causes peuvent être tumorales (craniopharyngiome, tumeur du 3^e ventricule, méningiome...).

VII. – TRAITEMENT

En dehors des cas où l'arrêt d'une médication antithyroïdienne suffit à tout faire rentrer dans l'ordre, il faut faire appel à l'opothérapie substitutive spécifique.

■ On dispose :

a) Pour le traitement substitutif :

– *D'extrait thyroïdien* sous forme de poudre desséchée de glande thyroïde (comp. à 1,5 et 10 cg) actif par voie buccale après une période de latence

de 6 jours, d'action prolongée, dont la teneur en hormones varie d'une préparation à l'autre.

– *D'hormones pures :*

La thyroxine est active par voie buccale, a une action progressive et prolongée (sa demi-vie plasmatique est de 7 jours) ; elle doit être administrée en début de traitement à dose progressivement croissante.

– La D-L thyroxine (*Thyroxine Roche[®]*) est la forme racémique présentée en gouttes, en comprimés à 0,5 mg. Dose initiale = 1 goutte/jour, dose de substitution = 3 à 4 gouttes/jour.

– La L-thyroxine (*Lévothyrox 50 µg[®]*) est la forme lévogyre active, donc à posologie plus faible. Dose initiale = 1/4 de comprimé, dose de substitution = 1 à 4 comprimés/jour.

– L'association L-thyroxine + L-triiodothyronine (*Euthyral[®]*) dans le rapport 1/5 ; chaque comprimé contient 20 µg de L T3 et 100 µg de L T4. Dose initiale = 1/2 comprimé, dose de substitution = 1 à 1,5 comprimé par jour.

Interactions médicamenteuses. Les hormones thyroïdiennes potentialisent l'action des anti-vitamines K, des antidépresseurs tricycliques, réduisent l'action des hypoglycémifiants. Leur action est réduite par la cholestyramine.

b) **En raison du risque cardio-vasculaire** on peut faire appel au β -bloquants qui limiteront l'action des catécholamines sur le myocarde. On utilise des produits à effet quinidinique réduit en raison de la bradycardie initiale de l'hypothyroïdie, en respectant bien sûr leurs contre-indications classiques (ulcère gastro-duodénal, asthme, insuffisance cardiaque, bloc auriculo-ventriculaire).

c) **L'insuffisance corticosurrénale secondaire** à une hypothyroïdie ancienne impose l'utilisation de l'hydrocortisone lors de la mise en route du traitement.

■ **Dans tous les cas le début du traitement est progressif**, surtout chez les sujets âgés :

– Chez le sujet jeune, on peut utiliser les hormones pures en commençant par 1 goutte de thyroxine pour atteindre 3 à 4 gouttes/jour au bout d'un mois.

– Chez le sujet âgé ou coronarien on débute par 1 goutte de D.L. thyroxine dose qui est progressivement élevée tous les 10 ou 15 jours. L'adjonction de β -bloquants est conseillée en cas de crises angineuses apparaissant sous traitement.

La surveillance porte sur : l'état clinique (poids, transit intestinal, fréquence cardiaque) ; les dosages hormonaux en connaissant les signes de surdosage : tachycardie, diarrhée, thermophobie, tremblement, amaigrissement.

■ **Les résultats** sont en général excellents sur le plan somatique et psychique. Le traitement sera poursuivi à vie (doses moyennes/jour : 3 à 4 gouttes de D.L. thyroxine).

Toutefois, dans les formes avec atteinte cardiaque, il faut savoir garder un certain degré d'hypothyroïdie si un angor majeur ou des troubles du rythme sont menaçants.

■ **Le coma myxœdémateux** impose sans attendre le résultat des dosages :

- la corticothérapie sous forme d'hydrocortisone ;
- la correction de l'hypoglycémie et des troubles hydro-électrolytiques ;
- la ventilation assistée ;

- le réchauffement ; l'antibiothérapie ;
- les tonicardiaques ;
- la perfusion intraveineuse lente de T4 ou de T3 (pour certains, administration par sonde duodénale).

■ **Chez la femme enceinte** en raison du risque de malformations fœtales, la compensation de l'hypothyroïdie doit être très précise. A noter que la T3 passe plus facilement la barrière placentaire. Il ne faut pas hésiter à réaliser un léger surdosage afin d'éviter chez le nouveau-né le développement d'un goitre.

2° HYPOTHYROIDIES PRIMITIVES DE L'ENFANT

I. - PHYSIOPATHOLOGIE

1° Causes de l'hypothyroïdie de l'enfant

- *L'athyréose ou absence congénitale de corps thyroïde* est la cause la plus fréquente et entraîne les lésions les plus sévères.
- *L'ectopie thyroïdienne* est relativement fréquente également. Le tissu thyroïdien est insuffisant pour assurer une hormonémie adéquate.
- *Les troubles de l'hormonogénèse* (fig. 34) sont variés et liés à des déficits enzymatiques spécifiques. Dans cette mesure, il existe plusieurs types de troubles selon que la thyroïde est incapable de capter, d'oxyder l'iode, de coupler les iodotyrosines, de sécréter les hormones.
- *La carence en iode* est plus rare et ne s'observe que dans certaines régions (pratiquement, cette cause a disparu en France depuis l'iodation systématique de l'eau ou du pain).
- *Les blocages par administration d'antithyroïdiens à la mère* sont exceptionnels.

2° Conséquences de la carence en hormones thyroïdiennes chez l'enfant

Ce sont dans l'ensemble les mêmes que chez l'adulte avec deux particularités essentielles :

- Les hormones thyroïdiennes sont indispensables à la *maturation du système nerveux* et leur carence entraîne un retard psychomoteur, d'autant plus grave que le traitement est plus tardif, car il est alors irréversible.
- *La croissance osseuse* est entravée, ce qui entraîne un nanisme, mais cela est rattrapable par le traitement.

II. - DIAGNOSTIC CLINIQUE

Il convient de distinguer l'insuffisance thyroïdienne du premier âge dont le pronostic est sévère en l'absence de diagnostic et de traitement substitutif précoce, et l'insuffisance thyroïdienne tardive de meilleur pronostic car le développement cérébral a franchi un stade essentiel au cours des deux premières années de la vie.

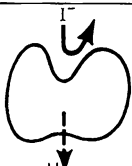
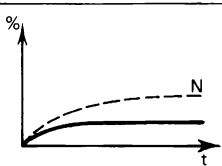
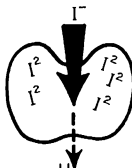
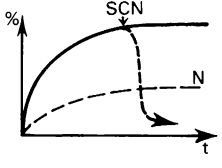
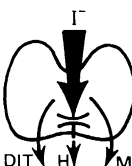
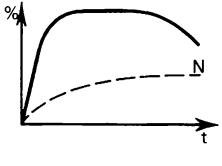
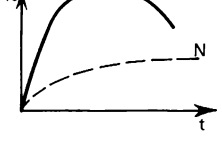
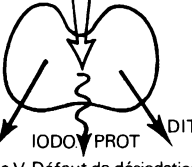
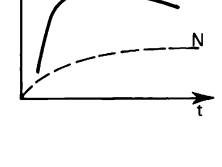
TROUBLE MÉTABOLIQUE	FIXATION de l' ^{131}I	IODE TOTAL		
		Iodures	Hormones	Tyrosines
 Type I. Défaut de captation				-
 Type II. Défaut d'oxydation		N		-
 Type III. Défaut de couplage		N		+++
 Type IV. Défaut de libération		N		+++
 Type V. Défaut de désiodation		N		++ IODO- PROTÉINES

FIG. 34. — Goïtres
par troubles de l'hormonogénèse.

1° *Myxœdème du premier âge par athyréose*

Il doit être diagnostiqué et traité bien avant la survenue du tableau classique quand on sait le pronostic lamentable sur les plans intellectuel et psychique.

Grâce à de nouvelles techniques de détection le dépistage précoce (au 5^e jour de la vie) et par conséquent le traitement de l'hypothyroïdie sont réalisables. Elles peuvent être couplées au dépistage de la phénylcétonurie.

– Une première méthode consiste à apprécier le taux de T.S.H. sur papier filtre imprégné de sang veineux ou capillaire. Un résultat inférieur à 12 $\mu\text{u/ml}$ est considéré comme normal. Un résultat supérieur à 50 $\mu\text{u/ml}$ est sûrement pathologique. Des chiffres intermédiaires imposent un nouveau contrôle.

L'inconvénient de cette méthode est de ne pas dépister les insuffisances thyroïdiennes d'origine haute qui représentent 10 % des hypothyroïdies néo-natales.

– L'autre méthode consiste à doser la thyroxinémie sur papier filtre. Le seul inconvénient est de ne pas dépister les formes modérées d'hypothyroïdie où la T4 peut paraître normale en raison de l'élévation physiologique qui peut exister même dans ces formes.

■ Après un accouchement parfois difficile avec anoxie néonatale et la prolongation anormale d'un ictère ayant les caractères d'un ictère simple néonatal, **les premiers symptômes** apparaissent au 2-3^e mois ou au sevrage en cas d'allaitement. L'attention doit être attirée par des signes peu spectaculaires :

– *Taille* un peu insuffisante pour le poids.

– *Léthargie physique et psychique*. Il s'agit d'un enfant sage qui ne réagit pas lors des manipulations, ne réclame pas son biberon.

– *Troubles respiratoires* :

– La respiration est bruyante, encombrée surtout en décubitus dorsal.

– La succion et la déglutition sont malaisées, pouvant s'accompagner de fausses-routes. Le cri est rauque.

– L'examen pulmonaire est normal, prouvant l'origine haute de ces troubles.

– *Troubles digestifs* :

– L'anorexie est fréquente, contrastant avec l'aspect joufflu de l'enfant.

– L'abdomen est ballonné, hypotonique.

– La constipation est constante.

– La langue est étalée et peu mobile.

– Une hernie ombilicale est fréquente.

■ Peu à peu, en l'absence de confirmation diagnostique et de traitement substitutif immédiat, **le retard de maturation somatique et psychomotrice se complète et devient plus tangible**.

– *La courbe de poids* reste satisfaisante alors que la courbe de croissance fait apparaître un ralentissement très net de la vitesse de croissance. Il persiste un écart orbitaire avec élargissement de la base du nez et retard à la fermeture des fontanelles.

– *Le retard psychomoteur* est net : apathie, pas de sourire ; l'enfant ne tient pas sa tête à 3 mois, ne s'assied pas à 6 mois. Il existe une hypotonie axiale avec nuque molle et cyphose dorsale. Les réflexes ostéo-tendineux sont diminués.

– *Le syndrome cutané-muqueux* est évocateur. Le lanugo et la chevelure néonatale persistent. La peau est sèche, grisâtre, terne, froide, marbrée. La macroglossie est responsable des troubles de la respiration et de la déglutition.

– *Le syndrome musculaire* se traduit par une hypotonie généralisée, en particulier au niveau de l'abdomen. Il existe parfois une hypertrophie musculaire généralisée.

– *Une hypothermie et une bradycardie* sont fréquentes.

■ **Le diagnostic ne doit plus être posé au stade tardif de nanisme myxœdémateux.** C'est un nanisme dysharmonieux avec :

– *La tête volumineuse* dont la fontanelle reste ouverte.

– *La brachysclélie* du segment inférieur.

– *L'infiltration myxœdémateuse* (les traits sont grossiers, les membres courts et boudinés, la macroglossie évidente, le cou tassé).

– *Le retard psychomoteur* est considérable et les possibilités d'acquisitions ultérieures sont définitivement compromises.

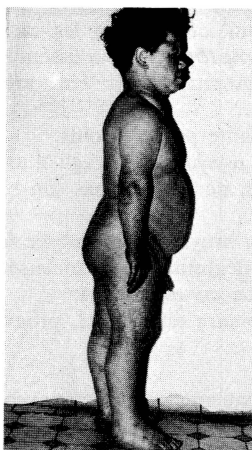


FIG. 35. – Nain hypothyroïdien.

2° Insuffisance thyroïdiennes tardives

Les insuffisances thyroïdiennes tardives de l'enfant sont de moins mauvais pronostic car le *développement cérébral* est bien avancé, l'*hypothyroïdie* est souvent fruste et incomplète, l'*opothérapie* substitutive permettra de rattraper le retard.

■ **A l'examen, l'attention sera attirée par :** une baisse de l'activité générale et du rendement scolaire ; un ralentissement de la croissance ; un retard pubertaire ; des modifications cutanées ; une bradycardie, une constipation.

■ **Dans certains cas l'examen clinique objective un goître :**

- soit isolé, nodulaire ou diffus ;
- soit associé à une surdité de perception réalisant le syndrome de Pendred.

Devant ces différents aspects cliniques et en particulier dans les formes frustes et débutantes, il convient de pratiquer des examens afin de confirmer le diagnostic positif et de préciser le diagnostic étiologique.

III. – DIAGNOSTIC PARACLINIQUE

1° Exploration radiologique

Elle constitue une étape essentielle dans le diagnostic positif, elle objective :

■ **Un retard de maturation osseuse :**

- A la naissance, les points d'ossification tibial supérieur, fémoral inférieur et cuboïdien sont absents.
- Ultérieurement, l'étude de la carte d'ossification tarso-carpo-épiphytaire confirme le retard de maturation squelettique qui est encore plus important que le retard de l'âge statural.

L'écart entre l'âge osseux et l'âge statural est d'autant plus grand que l'hypothyroïdie est profonde.

■ **Une dysgénésie épiphysaire** (fig. 36) : les points d'ossification sont fragmentés, pointillés, muriformes.

- La dysgénésie est particulièrement nette au niveau des points épiphysaires des os longs et des petits os tarsiens et carpiens. Elle favorise l'apparition d'une coxa plana, d'une coxa vara ou d'une luxation des hanches.

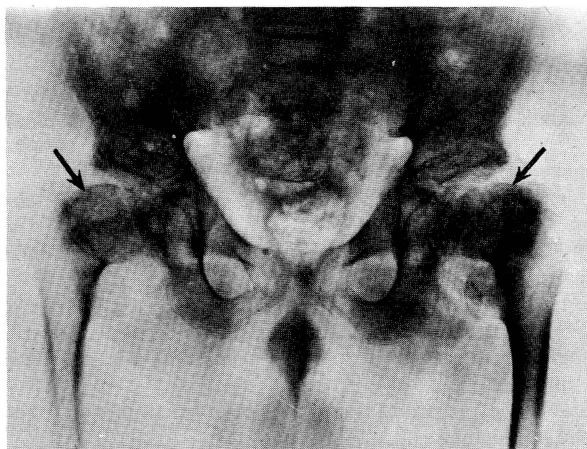


FIG. 36. – *Dysgénésie osseuse au cours d'une hypothyroïdie congénitale.*

L'association retard de maturation osseuse et de dysgénésie est quasi pathognomonique de l'hypothyroïdie.

■ **Des dysmorphies osseuses moins spécifiques :**

- *Vertébrales* : encoches sur les vertèbres dorsales, languette marginale sur les premières vertèbres lombaires.
- *Crâniennes* : densification de la base du crâne et des orbites réalisant le classique aspect en lunettes.
- Double arceau autour des os du tarse et des vertèbres.
- Épaississement de la *corticale des os longs*.
- Au maximum, *aspect d'ostéopétrose*.

■ **Un retard d'apparition des ébauches dentaires** puis un retard de l'éruption dentaire.

■ **Parfois, un aspect ballonné de la selle turcique.**

■ **Des anomalies de la silhouette cardiaque.**

2° Critères biologiques

■ **Le retentissement périphérique de l'hypothyroïdie :**

- *La mesure du réflexogramme achilléen* est de valeur aléatoire.
- *Le cholestérol sanguin* est élevé mais ce signe ne prendrait toute sa valeur que si, après arrêt du traitement substitutif (qui ne sera pas tenté), il remontait à des taux supérieurs à ceux du début (Wilkins).
- *Une anémie* est fréquente.
- *L'ECG* peut montrer un microvoltage.
- *L'EEG* montre un ralentissement des ondes.
- *Les test psychomoteurs* sont indispensables pour servir de point de repère et suivre le devenir de ces enfants.

■ **La réalité de l'hypothyroïdie** est affirmée par :

- La mise en évidence de l'*hypohormonémie thyroïdienne* par le dosage de la thyroxine, l'indice de thyroxine libre, la triiodothyronine qui sont effondrés.

La TSH plasmatique est élevée.

La mise en évidence *d'anomalies de la fixation et de la cartographie thyroïdienne*. On a le choix entre :

- l'¹³²I de période courte mais on est gêné par une forte fixation salivaire ;
- le technétium de période courte qui n'autorise que la cartographie ;
- l'¹³¹I en utilisant des doses faibles qui permet la fixation et une cartographie non gênée par la contamination salivaire et plus récemment l'¹²³I.

Les résultats des explorations isotopiques seront examinés au fur et à mesure du diagnostic étiologique.

IV. – DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

1^o Hypothyroïdies du premier âge

Elles reconnaissent trois causes essentielles.

■ **Une anomalie anatomique de la glande thyroïde :**

– *L'agénésie* du corps thyroïde est responsable d'un tableau clinique classique et complet d'apparition précoce. Le corps thyroïde n'est perceptible ni par la palpation, ni par la scintigraphie. Le pronostic est mauvais, c'est dire l'importance du diagnostic très précoce.

– *L'ectopie* du corps thyroïde se traduit par :

– Rarement la présence d'un goitre lingual pouvant être responsable d'une aggravation des troubles de la déglutition et de la respiration.

– Un foyer de fixation de l'isotope occupant une situation variable le long du trajet du canal thyroïdienne, surtout en position linguale sus-hyoïdienne ou hyoïdienne. Son volume est variable.

(D'où la règle de ne jamais pratiquer l'exérèse d'une tumeur de la base de la langue ou de la région cervicale antérieure sans avoir vérifié au préalable qu'il ne s'agit pas de tissu thyroïdien ectopique.)

■ **Une hypothyroïdie iatrogénique** se traduit par l'existence d'un goitre. Elle est due à l'absorption de substances goitrigènes par la mère pendant la grossesse.

■ **Un trouble congénital de l'hormonosynthèse :**

– Il existe un goitre en règle diffus.

– On retrouve souvent la notion d'un caractère familial.

– Les explorations biologiques permettront de distinguer avec Stanbury :

– Un défaut de captation des iodures, seul trouble de l'hormonosynthèse où la fixation de l'isotope est basse, l'hypothyroïdie est franche.

– Un défaut d'oxydation des iodures où la fixation d' ^{131}I est élevée avec chute secondaire marquée ; l'épreuve au thiocyanate ou perchlorate de potassium est positive.

– Un défaut de condensation des iodotyrosines est l'anomalie la plus fréquente : l'iode total est élevé alors que le taux des hormones thyroïdiennes est bas ; il existe des quantités importantes de MIT et de DIT dans le plasma.

– Un défaut de libération des iodothyronines avec présence dans le plasma d'un composé iodé anormal.

– Un défaut de désiodation des iodotyrosines où l'on retrouve des MIT et des DIT marquées dans les urines sous forme intacte.

Toutes ces anomalies sont familiales, transmises sur un mode autosomique récessif.

■ **Il faut citer le crétinisme goitreux** que l'on rencontre dans les régions pauvres en iode. On note : un goitre volumineux ; une fixation élevée d' ^{131}I ; une excrétion urinaire quasi nulle d'iode.

Dans cette forme, la participation d'un trouble congénital de l'hormonosynthèse est quasi constante.

2° Hypothyroïdies tardives de l'enfant

Elles peuvent être en rapport avec les causes précédentes :

- Soit du fait d'un vestige thyroïdien fonctionnel pendant quelques années.
- Soit du fait d'un trouble mineur de l'hormonogénèse se décompensant secondairement.

- Soit du fait de l'ingestion de substances alimentaires antithyroïdiennes.

A l'inverse, on peut retrouver les mêmes causes que chez l'adulte et il faut insister sur :

■ **Les hypothyroïdies acquises de l'enfant**, où l'interrogatoire retrouve un début précis et l'arrêt de la maturation osseuse sur les clichés permet de calculer la date du début des troubles.

- En dehors d'une évidente *thyroïdectomie chirurgicale* ou radiothérapie, il peut s'agir de : l'*absorption d'antithyroïdiens* naturels ou médicamenteux, d'une *thyroïdite lymphocytaire* type Hashimoto.

Dans ces formes l'élévation franche de la TSH endogène et éventuellement une tentative infructueuse de stimulation par la TSH exogène confirment l'origine primitive de cette hypothyroïdie.

V. - TRAITEMENT

C'est un traitement substitutif poursuivi indéfiniment qui impose la participation des parents d'abord et de l'enfant ensuite.

Il doit être le plus précoce possible. Il n'est pas indispensable de disposer d'un examen isotopique pour poser le diagnostic : l'examen clinique, le réflexogramme et les dosages hormonaux notamment de la TSH plasmatique suffisent.

On commence par 1 goutte de D.L. thyroxine que l'on augmente par paliers toutes les deux semaines en tenant compte :

- de l'état clinique : tachycardie, diarrhée, hyperthermie traduisent un surdosage ;
- de la croissance de l'âge osseux ;
- du réflexogramme achilléen ;
- du taux des hormones circulantes (T4, T3 et TSH).

La dose de substitution est de 3 à 4 gouttes de D.L. thyroxine.

On obtient ainsi une amélioration :

- Clinique en 3-4 mois.
- Radiologique plus lente. Les points d'ossification restent dysgénésiques tant que l'âge osseux n'est pas rattrapé.

Psychomotrice qui est fonction de la date du début du traitement et de l'équilibration de celui-ci. Une surveillance psychologique, voire une psychothérapie sont indispensables.

L'augmentation progressive des doses thérapeutiques est indispensable car une substitution hormonale trop massive risque de révéler :

- Une *insuffisance surrénale* par défaut de production du cortisol. Au début de l'opothérapie substitutive, on peut ajouter 10 à 20 mg d'hydrocortisone/jour pendant trois semaines.

– Une libération massive du calcium osseux imposant la surveillance de la calcémie, de la calciurie et de la diurèse. La vitamine D est contre-indiquée car elle risque d'aggraver cette libération.

La connaissance et la prévention de ces accidents permettront de supprimer la survenue d'une altération de l'état général, d'une perte de poids, d'une déshydratation.

Le résultat final est variable : presque toujours excellent sur le plan somatique, il est souvent décevant sur le plan psycho-intellectuel lorsque la mise en route de la thérapeutique a été trop tardive :

– Les hypothyroïdies apparues avant l'âge d'un an donnent les moins bons résultats sur le plan du développement intellectuel.

– Dans l'athyréose les bons résultats sont exceptionnels.

– En cas d'ectopie thyroïdienne, d'hypothyroïdies avec glande thyroïde en place, les résultats sont bons dans 50 % des cas.

– *L'encéphalopathie hypothyroïdienne* est une séquelle grave qui se traduit :

– au minimum, par un retard d'acquisition du langage et de la coordination psychomotrice ;

– plus souvent, par un retard mental pouvant aller jusqu'à l'idiotie profonde avec troubles du tonus, de la coordination, voire un syndrome cérébelleux ou un nystagmus ; les crises convulsives ne sont pas rares.

F. – THYROIDITES

Le terme de thyroïdites désigne toutes les atteintes inflammatoires d'un corps thyroïde jusque-là normal.

Le terme de strumite est théoriquement réservé aux atteintes inflammatoires survenant sur un goitre déjà connu.

Ce sont des affections relativement fréquentes, trop souvent ignorées, atteignant la femme avec prédilection.

I. – CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

L'attention est attirée sur le corps thyroïde soit par des signes locaux au niveau de la région cervicale antérieure, soit par des signes généraux traduisant l'inflammation causale et son éventuel retentissement endocrinien.

1° Signes locaux

■ **C'est avant tout un goitre**, en règle récent, mais parfois ancien et récemment modifié, de volume modéré, en règle douloureux, spontanément et à la palpation, dont la consistance est très particulière, différente de celle des goitres simples.

■ **Des signes inflammatoires locaux** s'y associent :

– Douleur spontanée cervicale antérieure, permanente, intense, irradiant vers la mâchoire et les oreilles ; la douleur est exagérée par les mouvements du cou, la déglutition, la palpation.

– Des modifications cutanées en regard (rougeur, augmentation de la chaleur locale).

– Voire des adénopathies satellites de caractère inflammatoire.

■ **Des signes de compression des organes de voisinage** tels que dysphonie, dysphagie haute, exceptionnellement dyspnée, peuvent être notés.

2° Signes généraux

■ **Certains traduisent le retentissement général** de l'inflammation et/ou de l'affection causale :

– État subfébrile, ou fièvre franche.

– Inflammation ou infection contemporaine ou récente des voies aériennes supérieures (angine, rhinopharyngite).

– On insiste sur la fréquence et surtout l'intensité de l'asthénie, hors de proportion avec le reste de la symptomatologie.

– Enfin, l'existence de douleurs polyarticulaires d'allure rhumatismale, de signes d'anémie, d'une leucocytose à polynucléaires a une grande valeur d'orientation.

■ **D'autres**, beaucoup plus trompeurs car masquant volontiers les précédents ou de survenue plus tardive, **traduisent un retentissement sur le fonctionnement thyroïdien**.

– Il peut s'agir de **signes discrets** évocateurs d'une hyperthyroïdie : nervosité importante, tachycardie, voire palpitations, thermophobie, crampes musculaires, amaigrissement.

– Ailleurs et plus souvent, c'est l'aspect inverse évoquant une **hypothyroïdie fruste** : ralentissement idéomoteur, frilosité, constipation, et, là encore, asthénie ; les modifications cutané-phanériennes sont discrètes, les signes cardiaques en règle absents.

– Dans ces deux cas, les explorations fonctionnelles fournissent habituellement **des renseignements en apparence discordants** et c'est en règle :

– le caractère particulier du goitre,

– l'étude des proches antécédents,

– et surtout la recherche des stigmates biologiques de l'inflammation, et le dosage des anticorps spécifiques qui permettent de poser le diagnostic, en sachant que très souvent celui-ci n'est posé qu'à l'examen histologique après une intervention que la clinique et la biologie avaient paru motiver.

II. – PRINCIPALES FORMES DE THYROIDITES

On distingue quatre variétés de thyroïdites caractérisées par une étiologie, des signes cliniques et biologiques, une évolution bien différents.

1° Thyroïdite subaiguë de De Quervain

La thyroïdite de De Quervain est une thyroïdite inflammatoire probablement d'origine virale. Elle est de loin la plus fréquente.

■ **Signes cliniques.** Elle survient volontiers au décours d'une infection d'allure grippale ou des voies aériennes supérieures (angine, rhinopharyngite), d'une épidémie d'oreillons, parfois isolément chez une femme de 40 à 50 ans dans la plupart des cas.

Elle se traduit par l'apparition d'une douleur cervicale progressive ou soudaine. La douleur est de siège antérieur dans l'immense majorité des cas, au niveau même de la glande thyroïde et le plus souvent au niveau des deux lobes.

Très fréquemment, la douleur irradie vers les oreilles et s'accompagne d'une douleur pharyngée spontanée et/ou provoquée par la déglutition, d'un enrouement. Les mouvements du cou sont eux-mêmes souvent pénibles.

A l'examen, la cavité bucco-pharyngée est normale ou à peine rouge, sans lésions pouvant expliquer l'intensité de la douleur.

La tuméfaction thyroïdienne n'est pas toujours apparente dès l'inspection ; sa recherche doit être systématique en palpant la région cervicale antérieure. La palpation est gênée par la douleur provoquée. On perçoit soit une prise en masse de toute la glande qui est augmentée de volume, dont les limites sont imprécises, avec diminution de sa mobilité par rapport à la trachée, soit l'hypertrophie isolée de tout un lobe qui est dur, empâté, douloureux, soit enfin un nodule dans un lobe, nodule mal limité, douloureux .

L'atteinte de l'état général est presque constante : fièvre à 37,5° ou 38°, parfois élevée à 39°-40°. L'asthénie est intense, précoce, et s'accompagne de myalgies, de courbatures.

Des signes d'hyperthyroïdie sont très souvent retrouvés à ce stade : nervosité, sueurs, tachycardie, tremblements sont les plus fréquents.

Tableau XXII – Principaux signes des thyroïdites subaiguës.

Signes fonctionnels		Signes physiques	
Douleur :	92 %	Goitre :	50 %
– antérieure	90 %	– ferme	100 %
– otalgies	70 %	– douloureux	82 %
– pharyngée	50 %	– diffus	60 %
– cervicale	40 %		
– dysphagie	20 %		
– enrouement	15 %		
Signes généraux		Signes d'hyperthyroïdie	
Asthénie	85 %	Nervosité	50 %
Fièvre	55 %	Sueurs	50 %
Amaigrissement	40 %	Thermophobie	30 %
Anorexie	20 %	Tachycardie	15 %
Myalgies	15 %	Tremblement	12 %

■ **Signes biologiques**

– *Les examens biologiques habituels* confirment le diagnostic et permettent de suivre l'évolution. Ils montrent une anémie modérée, inconstante, une leucocytose avec polynucléose modérée, fréquente, une accélération constante de la vitesse de sédimentation même si la fièvre est modérée, une augmentation des α_2 et β -globulines à l'électrophorèse protidique.

– *Le taux des hormones thyroïdiennes* (T4 et T3) est augmenté, alors que celui de la TSH est abaissé ; la fixation thyroïdienne d' ^{131}I est basse, ne dépassant pas 15 à 20 % à la 24^e heure ; la scintigraphie montre l'absence de fixation. Ce contraste entre l'hormonémie élevée et la fixation basse ou nulle est caractéristique.

– *La thyroglobuline plasmatique* est le plus souvent élevée.

– *Les anticorps antithyroïdiens* peuvent être élevés à un taux modéré et d'une façon transitoire, souvent, ils sont absents.

■ **Évolution**

– *L'évolution spontanée est habituellement régressive en quelques semaines.* La douleur s'atténue et disparaît en 10 à 15 jours ; la tuméfaction diminue et finit par disparaître en 3 à 4 semaines. La vitesse de sédimentation revient normale lentement.

– *Dans quelques cas ;* les signes s'atténuent mais ne disparaissent pas complètement, la V.S. ne redevient pas normale ; *d'autres poussées* surviennent, entrecoupées de rémissions. Après quelques mois d'évolution, la thyroïde reste hypertrophiée entre les poussées, devient plus dure et moins douloureuse. Cette thyroïdite peut aboutir à une hypothyroïdie confirmée par l'effondrement du taux des hormones thyroïdiennes.

■ **Traitement.** Il consiste en l'administration d'anti-inflammatoires.

– Dans nombre de cas l'aspirine suffit si elle est donnée à ces doses suffisantes (3 à 4 g/j). En cas d'échec de celle-ci on peut prescrire des anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que diclofénac (*Voltarène* *), kétoprofène (*Profenid* *), naproxène (*Naprosyne* *) etc...

– Ailleurs, surtout si l'atteinte est sévère, il faut recourir aux *corticoïdes* : prednisone : 40 à 60 mg/j.

Sous l'effet de ce traitement, l'évolution est rapidement favorable. En quelques heures, la douleur diminue, puis disparaît en 1 à 2 jours, la tuméfaction s'efface complètement, l'état général s'améliore ; après une semaine de traitement à dose d'attaque, lorsque tous les signes locaux ont disparu, on diminue progressivement les doses. Ce traitement doit être poursuivi 4 à 6 semaines pour éviter la survenue de rechutes. Il ne sera arrêté après ce délai que si la V.S. est tout à fait normale.

– *Des rechutes douloureuses* sont possibles ; leur survenue est due dans la plupart des cas à un arrêt prématuré du traitement. Elles sont souvent plus atténuées que la poussée initiale, elles nécessitent la reprise des anti-inflammatoires pendant une période plus prolongée (8 à 10 semaines).

– *Un contrôle scintigraphique* est souvent nécessaire :

– Dans la majorité des cas, il est effectué au terme du traitement et permet de s'assurer de l'intégrité de la thyroïde.

– Dans quelques cas, la persistance d'un nodule malgré un traitement suffisant pendant 2 à 3 semaines doit faire pratiquer ce contrôle plus précocement. La constatation d'une zone hypofixante définitive fait conseiller l'intervention.

2° Thyroïdite chronique lymphomateuse d'Hashimoto

La thyroïdite d'Hashimoto est une thyroïdite immunitaire ; elle atteint presque exclusivement la femme (90 %).

■ **Signes cliniques.** La thyroïdite d'Hashimoto peut être découverte à l'occasion de l'apparition de signes thyroïdiens inflammatoires ou de signes de dysfonctionnement thyroïdien.

– Des signes locaux inflammatoires sont possibles.

– Un goitre apparu depuis quelques mois de façon insidieuse attire le plus souvent l'attention ; parfois des poussées évolutives se traduisant par une douleur discrète, une gêne plus ou moins marquée sont plus évocatrices de *thyroïdite*. Dans ces cas, des signes discrets d'hyperthyroïdie peuvent être observés.

Le goitre peut être diffus bilatéral, symétrique, respectant la forme de la glande, de consistance élastique. Bien souvent le goitre est irrégulier, multinodulaire, asymétrique, prédominant sur un lobe fait de zones dures. Parfois, un lobe ou un nodule seuls sont hypertrophiés.

Des signes de compression peuvent être associés : discrète dysphagie, raucité de la voix.

– Des signes d'hypothyroïdie. Dans certains cas, ce sont des signes d'hypothyroïdie qui attirent l'attention. C'est là, le stade terminal de l'évolution spontanée. La constatation d'un goitre, fait inhabituel au cours d'une hypothyroïdie de l'adulte, permet d'orienter le diagnostic.

■ Signes biologiques

– Les examens habituels n'apportent pas d'argument décisif. La vitesse de sédimentation est modérément accélérée ; l'électrophorèse des protides révèle une hypergammaglobulinémie.

– L'exploration thyroïdienne fournit des renseignements plus précis. Le taux des hormones thyroïdiennes est effondré. La fixation d' ^{131}I par la thyroïde est effondrée.

– La scintigraphie est blanche dans la plupart des cas. Elle n'est réalisable que lorsque la fixation n'est pas trop abaissée, dessine une grosse thyroïde le plus souvent symétrique hétérogène faisant alterner des zones légèrement fixantes et non fixantes.

– La thyroglobuline plasmatique est élevée.

– L'étude immunologique vient apporter la preuve de la nature auto-immune de l'affection sans que l'on puisse affirmer si cette auto-immunité est la cause ou simplement le témoin de l'atteinte thyroïdienne. On constate à la fois la présence d'anticorps :

– antithyréoglobuline par précipitation sur gélose ++ et par hémagglutination passive + à des taux supérieurs à 1/25 000

– antimicrosomes des cellules thyroïdiennes par déviation du complément et par immunofluorescence, $\geq 1/1.000$.

La positivité de toutes ces réactions permet d'affirmer le diagnostic.

■ **Évolution.** L'évolution spontanée se fait vers l'aggravation le plus souvent :

– Tantôt le goitre augmente progressivement de volume, devient plus dur, provoque des troubles de compression. Cette évolution fait craindre l'existence d'un cancer associé et justifie l'intervention.

– Tantôt, au contraire, le goitre reste stable ou diminue.

– Des signes d'hypothyroïdie apparaissent dans tous les cas. C'est le dernier stade de cette thyroïdite.

■ **Traitement.** Il comporte :

– *La corticothérapie* pour tenter d'agir sur le processus auto-immun. On utilise la prednisone à la dose 40 à 60 mg/jour pendant 2 à 3 semaines, puis à doses dégressives pendant une durée de 5 à 8 semaines.

– *L'administration d'hormones thyroïdiennes* (D.L. thyroxine, 0,5 mg/jour) a pour but de s'opposer à l'hypersécrétion de TSH, et à l'hypothyroïdie.

A l'arrêt de la corticothérapie, le résultat se maintient dans 50 à 60 p. 100 des cas. Dans 20 à 30 p. 100 des cas, une rechute se produit ; il faut reprendre les corticoïdes, puis les relayer par une hormone thyroïdienne pour s'opposer à la rechute.

Dans 10 à 15 p. 100 des cas, surtout dans les formes pseudo-tumorales, une rechute se produit à l'arrêt de la corticothérapie malgré la poursuite du traitement thyroïdien. On peut être conduit à faire pratiquer une thyroïdectomie avec examen anatomo-pathologique.

3° *Thyroïdite chronique ligneuse de Riedel*

La thyroïdite de Riedel est exceptionnelle (moins de 1 p. 100 des thyroïdites) ; son étiologie encore indéterminée ; elle n'est ni inflammatoire ni auto-immune. Elle se développe chez la femme à l'âge moyen de la vie.

■ **Signes cliniques.** La thyroïdite de Riedel débute par l'atteinte d'un lobe qui s'hypertrophie légèrement et s'indure. Le processus s'étend à toute la glande, puis la déborde, intéressant surtout les muscles antérieurs du cou. Ainsi, va être réalisée une gangue extrêmement dure, ligneuse, enserrant la moitié antérieure du cou, gênant les mouvements, entraînant des troubles de compression de la trachée, de l'œsophage, des récurrents, provoquant des troubles respiratoires, de la dysphagie, une raucité de la voix.

■ **Évolution.** Cette évolution d'allure tumorale conduit habituellement à l'intervention, car la corticothérapie n'entraîne aucun soulagement.

■ **Traitement.** L'intervention est nécessaire pour éliminer l'arrière-pensée de malignité, pour libérer les éléments comprimés par ce goitre envahissant.

L'intervention est toujours difficile, dangereuse pour les organes envahis par la fibrose. L'examen histologique confirme le diagnostic, montre l'envahissement de toute la glande par un tissu fibreux qui a étouffé le tissu thyroïdien.

4° *Thyroïdites aiguës*

■ **Signes cliniques.** Les thyroïdites aiguës sont les manifestations locales rares d'un processus infectieux de voisinage ou général, en règle à pyogènes

banals. Elles évoluent dans un climat fébrile et douloureux qui ne pose guère de problème diagnostique, si ce n'est au début où l'importance des signes inflammatoires locaux, l'existence d'une dysphagie, risquent de les faire méconnaître derrière une angine ou une pharyngite concomitante.

■ **Évolution.** L'évolution sous antibiotiques se fait vers la guérison sans séquelles. L'abcédation est devenue exceptionnelle.

Fait important, il n'y a pas dans cette forme de retentissement endocrinien, ce que confirmeraient les explorations fonctionnelles.

Tableau XXIII – Différents types de thyroïdites.

	Aiguë	Subaiguë (de Quervain)	Chronique (Hashimoto)	Chronique (Riedel)
<i>Étiologie</i>	Bactérienne	Probablement virale	Auto-immune	?
<i>Anatomo-pathologie</i>	Pus	Cellules géantes Inflammation	Infiltrats lymphocytaires	Fibrose
<i>Évolution</i>	Guérison	Guérison, quelquefois hypothyroïdie	Hypothyroïdie	Hypothyroïdie Compressions
<i>Traitement</i>	Antibiotiques	Antalgiques Anti-inflammatoires	Corticothérapie, Anti-inflammatoires, Hormono-thérapie substitutive	Chirurgie

■ **Traitement.** Le traitement consiste en l'administration d'antibiotiques par voie générale, auxquels on peut associer des anti-inflammatoires pendant quelques jours sous forme de prednisone 10 à 20 mg/jour.

G. – GOITRES SIMPLES

Définition

On entend sous le nom de goitre simple toute augmentation de volume du corps thyroïde ne s'accompagnant ni de cancer, ni d'inflammation, ni de troubles de la sécrétion thyroïdienne. Une réserve doit être émise sur ce dernier point car si l'hyperthyroïdie écarte le diagnostic de goitre simple, une hypothyroïdie fruste ne peut en revanche être éliminée comme nous le verrons.

I. – PHYSIOPATHOLOGIE

Le développement d'un goitre reconnaît dans l'ensemble un mécanisme et des facteurs favorisants :

– **Le mécanisme** semble univoque : il s'agit d'une impossibilité pour la glande thyroïde de fournir des hormones en quantité suffisante lorsque les besoins se font sentir. Il s'ensuit une stimulation de la sécrétion thyroïdienne de TSH qui en retour provoque une hyperplasie thyroïdienne destinée à combler le déficit hormonal. Le mécanisme est parfois difficile à mettre en évidence, en dehors des situations critiques car les taux hormonaux peuvent être apparemment normaux. Toutefois, le test de stimulation hypophysaire par TRH a pu montrer l'hyperréactivité de l'axe hypophyso-thyroïdien.

– **Les facteurs étiologiques et/ou favorisants :**

– **Facteurs thyroïdiens.** Il s'agit de troubles de l'élaboration des hormones thyroïdiennes souvent « infra-biologiques » tout au moins avec les explorations dont nous disposons. La plupart de ces troubles sont en rapport avec des déficits enzymatiques génétiques qui bien que partiels, entravent la captation, l'oxydation, le couplage ou la libération des hormones thyroïdiennes. Il n'est pas exclu qu'une atteinte inflammatoire ou virale, puisse déterminer les mêmes troubles ou s'y ajouter.

– **Facteurs extra-thyroïdiens :** tout obstacle à la formation des hormones peut contribuer au développement d'un goitre. La carence en iode est un élément qui peut être très important. Elle s'observe dans certaines régions :

– En France : le pourtour du Massif Central, la Bretagne, certaines régions des Pyrénées et du Nord. En fait, l'iodation de l'eau et/ou des aliments a pratiquement fait disparaître cette carence.

– En Europe : la Suisse, le Piémont, certaines régions du nord de la Yougoslavie, de l'Europe de l'Est, d'Écosse, le centre du Portugal, en Algérie (la région de Constantine).

– En Amérique du Nord : les montagnes Rocheuses.

– En Amérique du Sud : les régions montagneuses de la Colombie, du Pérou.

– Dans le reste du monde, il existe de nombreux foyers dont un des plus connus situé au sud de l'Australie est l'île de Tasmanie.

– **Les médicaments :** l'iode en excès peut bloquer la thyroïde mais n'entraîne pas de goitre. Par contre, les antithyroïdiens de synthèse, la goitrine contenue dans les choux, le rutabaga, l'acide para-amino-salicylique, le lithium, le cobalt peuvent être en cause.

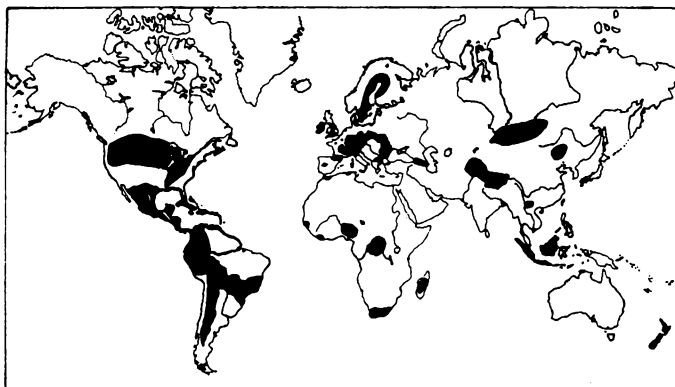


FIG. 37. – Répartition des foyers endémiques de goitre dans le monde (d'après G. Laroche, in *Encyclopédie médico-chirurgicale*).

En conclusion, il n'existe que des gradations entre la goitre simple proprement dit et les goitres endémiques, que nous envisageons ensuite, car des signes d'hypothyroïdie sévères peuvent survenir.

II. – GOITRE SIMPLE

■ **Clinique.** Il s'agit le plus souvent d'une femme jeune consultant pour une augmentation de volume du cou. La goitre est visible, plus ou moins gros, diffus et la palpation le montre homogène, non sensible, parfaitement isolé. Il n'y a aucun signe clinique d'hyper- ou d'hypothyroïdie.

■ **Biologiquement.** Aucun examen n'est en principe nécessaire lorsque le goitre est de petit volume. Dans les formes plus importantes, on peut constater une fixation normale ou élevée (goitre avide d'iode) contrastant alors avec un taux normal d'hormones thyroïdiennes.

■ **Évolution.** Le goitre simple reste stable de nombreuses années mais il peut subir des poussées évolutives en particulier au moment de la puberté, des règles, des grossesses, de la ménopause et de chocs psycho-affectifs importants.

■ **Traitement.** La plupart du temps, un goitre simple, stable, de petit volume ne nécessite aucun traitement. Dans un certain nombre de cas qu'il s'agisse de poussées évolutives, d'une évolution progressive et surtout lorsqu'une notion géographique et/ou familiale existe, un traitement freinateur est nécessaire.

Ce traitement consiste alors en prescription d'hormones thyroïdiennes : les doses varient entre (2 à 3 gouttes de la solution de DL thyroxine à 2 mg/ml).

Parfois, le traitement peut n'être institué que pendant les poussées évolutives mais le plus souvent il s'agit d'un traitement à vie ; ce traitement, en apportant la quantité d'hormones qui manque, freine la sécrétion de TSH hypophysaire et s'oppose au développement du goitre.

III. – GOITRE ENDÉMIQUE

Il s'agit d'une forme de goitre diffus, plus important que précédemment et sévissant dans une région à prévalence goitreuse. La carence en iode joue certainement un rôle dans certaines régions mais un facteur génétique est fréquemment retrouvé.

Le goitre est toujours volumineux mais de dimensions variables. La consistance est le plus souvent molle, parfois multinodulaire dans les formes anciennes : on distingue ainsi, des goitres colloïdes et des goitres nodulaires, mais il est probable que leur physiopathologie est identique.

Les signes d'hypothyroïdie clinique sont fréquents. Biologiquement, la fixation d'iode radioactif est parfois élevée et contraste avec une hormonémie basse (goitre avide d'iode). Dans d'autres cas, la fixation est basse en particulier dans les gros goitres évolués.

L'évolution est progressive. Lorsque le goitre multinodulaire est suffisamment important, il peut dévier la trachée, plus rarement comprimer un récurrent.

Le traitement du goitre est toujours médical, l'administration d'hormones thyroïdiennes à vie est indispensable pour en freiner l'évolution. Toutefois, il est rare d'obtenir des régressions. La chirurgie s'impose en cas de gros goitre inesthétique et/ou compressif.

Le traitement prophylactique est indispensable dans certaines régions : iodation du sel de table (iodure de potassium à 0,01 %) ou de certains aliments (pain, céréales).

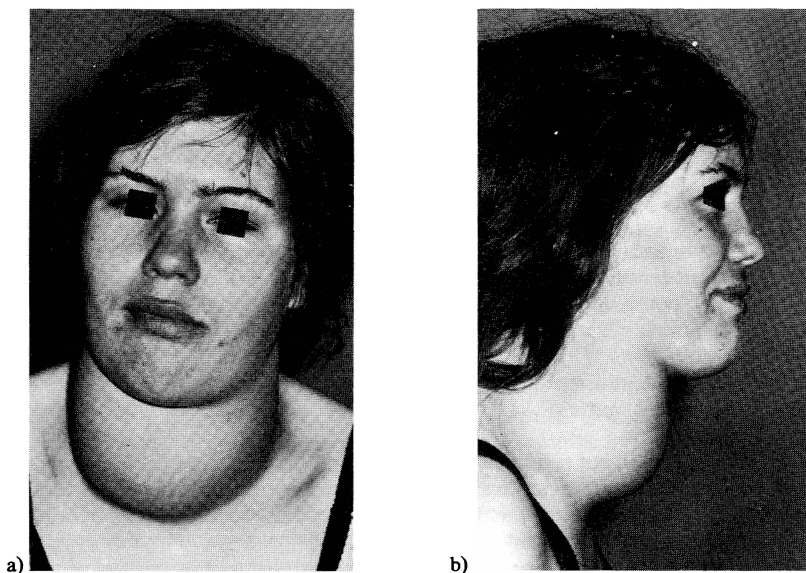


FIG. 38. – Volumineux goitre endémique.

a) Vue de face. b) Vue de profil.

IV. – CRÉTINISME ENDÉMIQUE

Il s'agit d'une forme majeure d'hypothyroïdie goitreuse sévissant dans les régions à goitre endémique. Les deux parents sont goitreux tandis que le sujet atteint présente surtout des signes d'hypothyroïdie profonde avec souvent troubles moteurs et surdi-mutité. La thyroïde est hypertrophiée dans les 2/3 des cas.

Dans ce cas, le traitement substitutif par les hormones thyroïdiennes n'entraîne que des résultats incomplets sur le plan somatique et est trop tardif pour réparer les troubles psycho-moteurs.

H. – NODULES THYROIDIENS

Le diagnostic des nodules thyroïdiens pose un problème fréquent en pratique courante ; la découverte d'un nodule thyroïdien ne doit être ni pris à la légère, ni entraîner un comportement « traumatisant » par crainte d'un cancer.

I. – CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

Dans l'immense majorité des cas, le nodule est découvert par la malade (car dans 8 cas sur 10, il s'agit de femmes) ou par l'entourage qui signale l'existence d'une « boule » au niveau du cou.

Ailleurs, le médecin découvre le nodule lors d'un examen systématique. Dans un petit nombre de cas, c'est à l'occasion de petits signes de compression, laryngée en particulier, ou encore parce qu'existent des signes d'hyperthyroïdie. Point important : le nodule peut être d'apparition brutale ou progressive.

II. – EXAMEN CLINIQUE

1^o *Étude analytique*

Cet examen a pour but de préciser :

- les caractères du nodule,
- les signes d'accompagnement loco-régionaux,
- les signes éventuels d'hyperthyroïdie,
- le terrain.

■ **Les caractères du nodule :** l'inspection et surtout la palpation permettent de noter le volume, le siège, la consistance, la sensibilité, les connexions.

– *Le volume* est variable et doit être chiffré pour permettre une éventuelle étude comparative. Les analyses « fruitières » (pois, noisette, prune, orange, etc.) doivent faire place à la mensuration du diamètre du nodule lui-même (vertical et horizontal) et du tour de cou au niveau du nodule.

– *Le siège* est important à préciser, car le drainage lymphatique en dépend. Un schéma simple sera dressé.

– *La consistance* a une importance essentielle ; tout oppose le nodule rénitent, manifestement liquidien, au nodule dur pierreux, suspect de cancer.

– *La sensibilité* est variable, l'existence d'une douleur à la pression n'est pas exceptionnelle et fait suspecter une évolutivité récente (saignement intrakystique, nodule inflammatoire, etc.).

– *Les connexions* avec la trachée et les plans superficiels sont essentielles à apprécier à la fois dans le sens vertical et transversal : on demande à la malade d'avaler afin de mieux percevoir la mobilité du nodule sur les plans superficiels et profonds. Une adhérence est toujours anormale et suspecte de malignité.

■ **Les signes d'accompagnement loco-régionaux** sont en rapport avec une éventuelle compression due au nodule et comprennent également les adénopathies.

- *Les signes faisant suspecter une compression :*
- La dyspnée, surtout si elle est sifflante (wheezing) évoque au premier chef un gros nodule cancéreux.
- La douleur évoque plutôt un nodule inflammatoire.
- La dysphagie est à rapprocher de la dyspnée.
- La dysphonie : ce peut être une fatigabilité anormale de la voix, un changement de tonalité et souvent une voix bitonale (haute et basse en alternance brusque).

Ce trouble impose un examen au laryngoscope à la recherche d'une paralysie unilatérale de la corde vocale du côté du nodule.

- *La recherche des adénopathies* doit être très soigneuse au niveau de toutes les chaînes du cou : jugulo-carotidienne, sous-maxillaire, sous-mentale, trapéziennne, spinale, hyoïdienne (difficile à percevoir). L'existence d'adénopathie fait également craindre que le nodule soit cancéreux.

■ **Les signes d'hyperthyroïdie** peuvent être évidents et correspondent alors à un adénome toxique. Dans d'autres cas, le nodule est peu sécrétant et tout peut se borner à des palpitations fréquentes, une arythmie complète, quelques petits signes d'hypermétabolisme : soif, thermophobie, mains moites, myasthénie (voir *Hyperthyroïdie*).

2° Synthèse de l'examen

■ **Dans quelques cas le diagnostic est facile :**

- c'est le cas du nodule toxique avec signes d'hyperthyroïdie clinique ;
- c'est aussi le cas du nodule cancéreux évolué, dur, adhérent, compressif, s'accompagnant d'adénopathie.

■ **La plupart du temps le nodule apparaît isolé cliniquement.** Dans ces cas, la clinique est impuissante à affirmer la nature du nodule thyroïdien et il est nécessaire de recourir à l'exploration isotopique afin de déterminer s'il s'agit d'un nodule sécrétant, d'un nodule non fonctionnel pouvant éventuellement être cancéreux.

Une réserve peut être faite à propos de quelques nodules rénitents élastiques, que l'on peut ponctionner. Leur nature kystique est affirmée lorsqu'on retire du liquide ; lorsque celui-ci est clair et que le nodule s'affaisse entièrement à la ponction il est rare qu'il soit cancéreux.

III. - EXAMENS PARACLINIQUES

Le dosage des hormones thyroïdiennes permet d'apprécier la valeur fonctionnelle de la thyroïde. Leur taux est le plus souvent normal. Il est élevé en cas d'adénome toxique.

L'examen fondamental pour apprécier la morphologie du nodule est la *cartographie thyroïdienne*. Celle-ci peut être faite au moyen d'un isotope tel que le technetium 99 qui est rapidement capté et dont la demie-vie est courte.

Deux types d'image peuvent se voir :

– *Le nodule hyperfixant* qui capte l'isotope et correspond à un adénome fonctionnel.

Souvent le nodule apparaît d'emblée comme autonome, seul visible éteignant le reste du parenchyme thyroïdien.

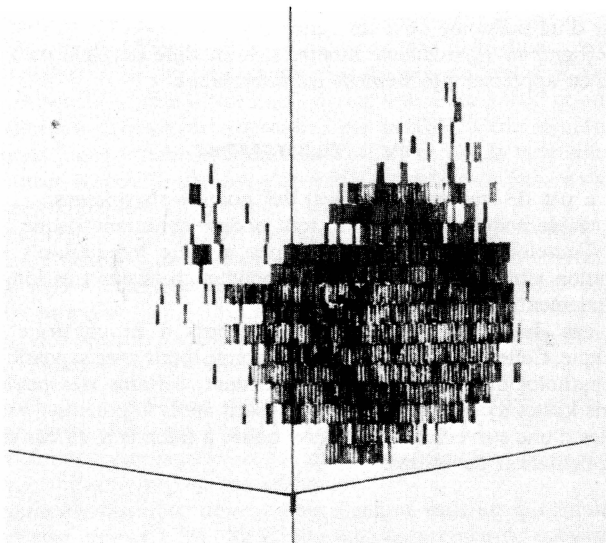


FIG. 39. – Adénome toxique gauche.

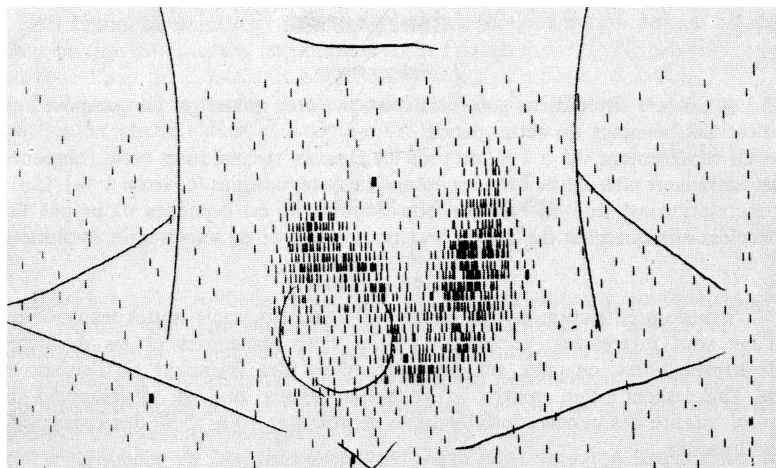


FIG. 40. – Nodule hypofixant polaire inférieur droit.

– *Le nodule hypofixant* ne capte pas l'iode et apparaît comme une lacune à l'intérieur de la glande thyroïde. Aucun caractère scintigraphique ne permet actuellement de distinguer les tumeurs bénignes (kystes, adénomes) qui représentent 85 % de ces nodules hypofixants et les cancers.

– En présence de ce nodule hypofixant, l'*échotomographie* permet de distinguer le caractère liquidien en faveur d'un kyste ou le caractère solide en faveur d'un adénome ou d'un cancer.

– *L'échographie thyroïdienne* montre si le module est plein ou kystique et permet d'en apprécier précisément les dimensions.

IV. – TRAITEMENT

Il n'y a pas de traitement médical des nodules thyroïdiens.

– **En cas de nodule hyperfixant** : tout nodule autonome risque de devenir toxique. Toutefois, la chirurgie n'est pas urgente lorsqu'il n'y a aucune manifestation clinique, certains nodules pouvant persister très longtemps de façon totalement silencieuse.

– **En cas de nodule hypofixant**, le recours à la chirurgie doit être systématique. Celle-ci consiste en une lobectomie totale avec si possible examen anatomopathologique peropératoire. Cependant, certains très petits nodules et certains kystes ayant complètement disparu après la ponction peuvent être justiciables d'une surveillance régulière, quitte à intervenir en cas de récurrence ou d'augmentation de volume.

I. – CANCERS DE LA THYROÏDE

I. – GÉNÉRALITÉS

1° *Fréquence*

Les cancers thyroïdiens sont relativement rares quand on les compare aux affections bénignes de cette glande.

Ils représentent 0,5 à 1 % de tous les cancers traités, mais cette fréquence est nettement plus élevée lors des autopsies systématiques (environ 1 %). Cette constatation est due au fait que bon nombre de ces tumeurs n'ont pas été décelées cliniquement du fait de leur petite taille et de leur longue évolution.

2° *Age et sexe*

L'âge de prédilection est situé entre 40 et 60 ans, mais toutes les tranches d'âge sont intéressées, en particulier les deux premières et les dernières décennies. C'est, en effet, un des cancers les plus fréquents de l'enfant et de l'adolescent. Par contre, c'est après 60 ans que se développent la quasi-totalité des cancers indifférenciés regroupant 10 à 15 % des cancers de la thyroïde.

Il y a une nette prédominance du sexe féminin (4 cancers chez la femme pour 1 chez l'homme environ).

3° Facteurs favorisants

■ Les incidences des anomalies thyroïdiennes sous-jacentes sont :

– Le pourcentage de cancers parmi les *nodules froids isolés* de la thyroïde est variable selon les auteurs : entre 15 et 20 % en moyenne.

– *L'existence d'un goitre*, et singulièrement *le goitre endémique*, augmente classiquement la fréquence du cancer. « Le goitre fait le lit du cancer ». Plusieurs auteurs de différents pays ont montré que la carte du goitre reproduit la carte du cancer, mais cette constatation est discutée par d'autres. De Vischer et Becker évoquent le rôle d'une étiologie commune au goitre et au cancer : la stimulation du parenchyme thyroïdien par la TSH. Cette hypothèse a pu faire proposer une véritable prophylaxie du cancer par la thyroxine.

– Le cancer associé à une *hyperthyroïdie* est très rare (un cas sur 5 887 goitres exophtalmiques rapporté par Herbst).

– *L'hyposécrétion thyroïdienne* entraîne par contre une poussée évolutive de la maladie néoplasique thyroïdienne (en particulier après thyroïdectomie totale). Le myxoedème associé à un cancer thyroïdien est donc un élément de mauvais pronostic.

– Enfin, l'association d'une *thyroïdite chronique* de type Hashimoto et d'un cancer thyroïdien n'est pas rare.

■ **Le rôle de l'irradiation externe préalable de la tête et du cou est certain**, en particulier chez l'enfant :

– *L'irradiation pour papillome du larynx, adénopathies cervicales, hypertrophie amygdalienne, végétations adénoïdes...*

– *L'irradiation thymique abusive* chez l'enfant était assez courante il y a quelques décennies aux USA. Mais, elle fut vite accusée de provoquer dans les années suivantes l'apparition de cancers thyroïdiens. Sa responsabilité fut discutée chaque fois qu'un cancer de la thyroïde se déclarait chez un adolescent. Il s'agit indiscutablement d'un facteur de risque majeur.

Au Japon, de nombreux auteurs ont signalé l'augmentation du nombre de cancers thyroïdiens dans les populations de Hiroshima et de Nagasaki (1 sujet sur 6 à l'autopsie systématique de 3 094 sujets : Sampson et coll.).

Enfin, signalons le rôle des épreuves de l'iode 131 (Colliez et Tubiana) en particulier chez l'enfant et l'adolescent.

II. – ANATOMO-PATHOLOGIE

1° Classification

Les cancers thyroïdiens sont avant tout des épithéliomas glandulaires que l'on peut classer par ordre de différenciation croissante en épithéliomas indifférenciés ou différenciés : papillaires, trabéculaires et vésiculaires.

A côté de ces épithéliomas glandulaires, citons les cancers à stroma amyloïde ou médullaires, les formes rares de sarcomes, de cancers malpighiens et des métastases intra-thyroïdiennes.

La fréquence de ces différents types varie d'un auteur à l'autre, comme en témoigne l'étude de deux statistiques (tableau XXIV) :

Tableau XXIV – *Fréquence des cancers de la thyroïde.*

	Woolner (U.S.A.)	Chomette (France)
Papillaires	62,3 %	40-42 %
Vésiculaires	17,6 %	38 %
Indifférenciés	13,6 %	6-7 %
Stroma amyloïde	6,5 %	8-10 %
Formes rares	—	3 %

Pour R. Tubiana, à l'Institut Gustave Roussy, la répartition des cancers différenciés est la suivante : cancers papillaires 60, vésiculaires bien différenciés 6,8, vésiculaires moyennement différenciés 21,5, médullaire à stroma amyloïde 11,6.

Cette discordance entre les différentes études s'explique par la difficulté de classer certaines tumeurs. Des cancers papillo-vésiculaires ont été classés par Woolner dans les cancers papillaires car dès qu'un cancer possède une structure papillaire même s'il est à 90 % vésiculaire, il partage le pronostic et l'évolution des cancers papillaires. Par ailleurs, il n'est pas facile surtout lors d'un examen extemporané, de distinguer un cancer vésiculaire bien encapsulé d'un adénome vésiculaire bénin.

2° Étude analytique des différentes formes

■ **L'épithélioma papillaire** est le type le plus fréquent pur ou en association avec un carcinome vésiculaire.

Aspect macroscopique : l'aspect fondamental est une formation nodulaire ou multi-nodulaire de formes très variées :

- typiquement, c'est un nodule blanchâtre à contours pocyliques, parfois semé de microcalcifications, de consistance dure ;
- parfois, il peut s'agir d'un nodule nécrosé ;
- ailleurs, on est devant une forme kystique.

Aspect histologique :

– La lésion fondamentale est l'existence de *végétations papillaires* : arborescence de cellules épithéliales tumorales à gros noyau superficiel.

Dans ces végétations, il existe souvent des *calcifications*. Ces dépôts calciques sont à la limite entre les tissus conjonctif et épithélial.

– On distingue deux formes : forme papillaire pure, forme papillo-vésiculaire (la plus fréquente) où des vésicules thyroïdiennes existent à l'intérieur des végétations.

En microscopie électronique, ces cellules thyroïdiennes malignes se distinguent par l'existence de nombreuses mitochondries, des lysosomes et un développement de l'ergastoplasme.

- Extension vers le reste du corps thyroïde et à distance :
 - dans le corps thyroïde, ces nodules non encapsulés ont tendance à envahir le parenchyme sain (le lobe controlatéral et l'isthme) ;
 - extension par voie lymphatique d'où adénopathies fréquentes.

■ **Le cancer vésiculaire** se manifeste encore plus que le cancer papillaire par l'augmentation du volume du corps thyroïde. Le diagnostic est donc plus précoce devant les nodules thyroïdiens plus volumineux.

Aspect macroscopique : à l'inverse du cancer papillaire, il se présente sous forme de foyers bien circonscrits mais sans capsule vraie, de volume assez important (1-2 cm de diamètre), de couleur jaunâtre ou brunâtre, homogène, avec parfois quelques plages de nécrose. Le diagnostic avec un adénome vésiculaire peut être difficile.

Aspect histologique : la tumeur est faite de vésicules contenant de la colloïde ; son aspect est donc voisin d'une thyroïde normale ou d'un adénome vésiculaire (adénome foetal). Il n'existe pas de critères évidents de malignité et les figures de mitose ne sont pas fréquentes.

Le diagnostic ne repose donc que sur l'existence de signes d'invasion (absence de capsule, embolies vasculaires) et sur l'absence de remaniements dégénératifs (oedèmes, sclérose, nécrose, calcifications) qui sont fréquents dans un nodule adénomateux.

On distingue : les formes vésiculaires pures, les formes trabéculo-vésiculaires, ou à côté des vésicules normales existent des travées cellulaires bien individualisées. Les vésicules peuvent n'être qu'ébauchées et on parle de formes à prédominance trabéculaire (ce sont des cancers papillaires).

Trois variétés cytologiques sont parfois associées à ce type de cancers :

- Le carcinome à cellule de Hürthle formé de grandes cellules à cytoplasme très acidophile. L'architecture est presque toujours trabéculaire, mais les critères de malignité sont ici encore difficiles à obtenir. La signification de ces cellules n'est pas très claire.

- Le carcinome à cellules claires pose de difficiles problèmes de diagnostic différentiel avec un carcinome parathyroïdien ou une métastase intra-thyroïdienne d'un carcinome à cellules claires du rein.

- Le goitre proliférant de Langhans est un carcinome trabéculaire avec de petites cavités vésiculaires donnant un aspect « cribliforme ».

■ **Les cancers indifférenciés** forment un groupe assez hétérogène qui réunit l'absence de différenciation architecturale et de cytologie épithéliale.

Aspect macroscopique : ils réalisent des tumeurs très volumineuses, ou des masses plus ou moins diffuses, sans limites nettes, sans aucune capsule, de consistance molle à la coupe, de couleur blanc rosé.

Aspects histologiques ; plusieurs variétés ont été décrites :

- Le carcinome à cellules géantes formé d'un assemblage de cellules monstrueuses dépassant 40 à 50 μ de diamètre dont l'aspect rappelle parfois celui des myéloplaxes à noyaux très polypoïdes.

- Le carcinome à cellules rondes où ces cellules sont disposées en nappe diffuse à noyaux juxtaposés, sans tissu conjonctif.

- Le carcinome à cellules fusiformes simule un fibrosarcome.

En microscopie électronique : il confirme l'assemblage des cellules sans aucune structure folliculaire.

Extension tumorale : ces tumeurs sont rapidement volumineuses et envahissantes.

■ **Le cancer médullaire ou à stroma amyloïde** se développe aux dépens des cellules C ou cellules parafolliculaires de la thyroïde qui dérivent de la crête neurale embryonnaire et appartient au système A.P.U.D. de Pearse. Ce système a l'aptitude de capter des amines et leurs précurseurs grâce à la présence d'une décarboxylase (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation). Ces tumeurs s'associent donc à d'autres tumeurs qu'il faut chercher : carcinoïdes digestives, certaines tumeurs du pancréas, phéochromocytome, adénomes parathyroïdiens, maladie de Recklinghausen. Ces cellules ont la particularité de pouvoir sécréter de la thyrocalcitonine, qui constitue un marqueur biologique fiable. Son dosage permet de détecter des formes familiales. Il faudra chercher d'autres sécrétions par ces tumeurs : sérotonine, kinines...

Aspect macroscopique : la tumeur se présente sous forme de plusieurs nodules blancs, friables, homogènes, infiltrés par la substance amyloïde. Des calcifications sont même visibles à la radiographie du cou.

Aspect histologique : l'architecture tumorale est celle de nodules pleins, à cellules épithéliales dans une ambiance conjonctive abondante.

Les cellules sont parfois régulières, cubiques, juxtaposées (rappelant l'aspect de carcinoïdes digestifs) ou fusiformes allongées, plus désordonnées.

On peut deviner leur sécrétion par la coloration argentaffine de Grinélius qu'elles colorent en noir foncé, ce qui les distingue des cancers papillaires ou vésiculaires.

En microscope électronique : on voit les grains de sécrétions juxtaposés à d'énormes mitochondries plus claires. Le tissu conjonctif contient la substance amyloïde, colorée par le rouge Congo au contact des cellules épithéliales.

Extension tumorale : souvent latente et s'échelonne sur des années. Parfois, l'évolution est rapide et les métastases osseuses sont toujours condensantes.

■ **Les formes rares des cancers thyroïdiens.** Citons les *cancers malpighiens* à base de cellules malpighiennes bleu foncé, stratifiées, rappelant la structure de la couche cornée, le pronostic est plus mauvais que celui des cancers vésiculaires, les *sarcomes* sont difficiles à distinguer de l'épithélioma anaplasique à cellules fusiformes et les *métastases intra-thyroïdiennes* : le cancer primitif peut être bronchique, rénal, colique...

■ **En conclusion,** le diagnostic anatomo-pathologique d'une tumeur thyroïdienne est de difficulté variable. Les meilleurs critères de malignité restent : les atypies cytologiques, les calcifications structurées, l'envahissement capsulaire et vasculaire ; cependant, certains diagnostics restent très difficiles.

III. – ÉTUDE CLINIQUE

1° Les circonstances de découverte sont multiples

■ **Le nodule thyroïdien solitaire** (voir p; 145) est l'aspect le plus fréquent, presque deux fois sur trois le cancer est reconnu devant un nodule thyroïdien solitaire sans adénopathie, mais *hypofixant* à la scintigraphie.

Soulignons d'emblée qu'aucun critère clinique ni paraclinique n'est décisif dans ce domaine.

– *Arguments en faveur de la malignité* : tous peuvent se trouver en défaut, d'où la nécessité absolue de recourir à l'histologie.

Outre la notion du terrain déjà vue, on retiendra l'apparition récente du nodule, son évolution progressive, sa consistance très ferme, dure, quelquefois pierreuse, ses limites irrégulières, son siège apical, et son aspect scintigraphique de lacune.

– A l'inverse, *il existe des arguments faussement rassurants* et devant un nodule ne semblant pas évolutif, de consistance molle ou élastique et bien limité comme un kyste, de siège basal ou isthmique isofixant ou légèrement hypofixant à la scintigraphie, on a la surprise de découvrir un cancer authentique.

En conclusion, ces notions cliniques incitent donc à la prudence.

■ **Les formes révélées par des métastases ou des adénopathies :**

- **Les métastases** les plus fréquentes sont osseuses et pulmonaires (fig. 41).
- *Les métastases osseuses* sont classiquement ostéolytiques et se manifestent par des douleurs osseuses, des fractures spontanées, des tassements vertébraux avec risque de compression médullaire.

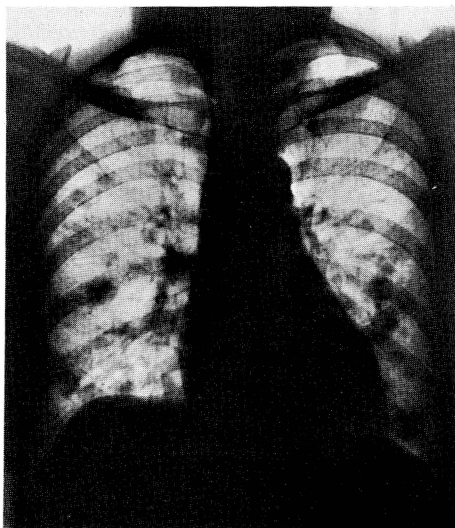


FIG. 41. – *Métastases pulmonaires de cancer thyroïdien.*

– *les métastases pulmonaires*, presque toujours silencieuses, revêtent soit la forme miliaire, soit surtout la forme micro- et macro-nodulaire disséminée dans les deux champs. Les images de lâcher de ballons sont plus rares.

– **La constatation d'une ou plusieurs adénopathies cervicales** constitue une autre circonstance de découverte. Il faut s'acharner à trouver un nodule thyroïdien à la palpation et à la scintigraphie. Toutefois, si la coexistence d'un nodule thyroïdien et d'un ganglion cervical évoque au premier chef le cancer de la thyroïde, il ne s'agit pas d'une règle absolue.

■ **Les formes manifestement cancéreuses d'emblée** : dans ce cadre, on distingue deux aspects :

– **le cancer découvert tardivement** : carcan bosselé très dur, enserrant le cou, comprimant plus ou moins œsophage, trachée, récurrents, plexus veineux. Ces phénomènes de compression apparaissent souvent lors d'une poussée aiguë ou subaiguë correspondant parfois à une transformation aiguë indifférenciée d'un cancer jusque-là différencié et d'évolution torpide.

– **Le cancer d'évolution subaiguë** : c'est un tableau fréquent actuellement (10 à 15 % des cas) rencontré chez un sujet de la soixantaine (fig. 43) :

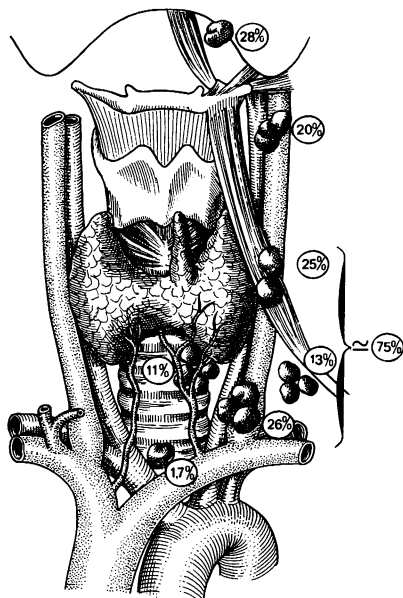


FIG. 42. – *Essaimage lymphatique des cancers thyroïdiens*
(d'après Frazell, 1958).

– Un nodule ancien ou un goitre simple devient en quelques jours ou semaines, douloureux avec irradiations vers les oreilles.

– Localement, le goitre se modifie : il grossit rapidement avec apparition de signes inflammatoires locaux.



FIG. 43. – *Cancer thyroïdien envahissant.*

– Une compression des organes de voisinage par le cancer, ce qui entraîne une voix bitonale, une dyspnée laryngo-trachéale, une dysphagie et l'apparition d'une circulation collatérale par compression veineuse.

– Les adénopathies sont de grande valeur diagnostique. Elles peuvent passer inaperçues quand elles sont englobées dans la masse tumorale.

Les métastases osseuses, hépatiques, pulmonaires, cérébrales sont rares dans ces formes, car elles n'ont pas le temps d'apparaître étant donné la brève survie.

Des signes généraux accompagnent souvent un tel cancer d'évolution aiguë ou subaiguë : fièvre à 39° ; amaigrissement, vitesse de sédimentation élevée, anémie, leucocytose avec polynucléose.

Diagnostic : ces cancers aigus ou subaigus sont rencontrés chez les sujets âgés, de la soixantaine avec prédominance pour le sexe féminin. Ils sont l'apanage essentiellement du cancer indifférencié.

Le diagnostic différentiel ne se pose qu'avec celui d'une thyroïdite chronique en poussée inflammatoire.

■ **Le cancer à stroma amyloïde.** Il s'agit d'un cancer sécrétant de nombreuses substances (thyrocalcitonine, prostaglandines, kinines responsables de la diarrhée motrice).

Telles sont les raisons pour lesquelles il peut être diagnostiqué au cours de : diarrhée chronique rebelle, syndrome vasomoteur de type « flush », variations tensionnelles brutales, hypocalcémie.

La palpation d'un nodule thyroïdien est évocatrice, surtout en cas d'adénopathies satellites associées, ce qui est fréquent.

Deux éléments supplémentaires sont à noter : la fréquence des cas familiaux, l'importance du dosage de thyrocalcitonine à l'état basal et après épreuve de stimulation à la pentagastrine, qui montre des taux élevés alors même que le cancer est peu ou pas développé.

L'association cancer thyroïdien à stroma amyloïde et phéochromocytome réalise le syndrome de SIPLE.

2° Examens complémentaires

Aucun examen complémentaire ne peut apporter la certitude du diagnostic.

– Le taux des hormones thyroïdiennes (T4, T3 et TSH) est normal.

– *Le taux de thyroglobuline* circulante est fréquemment élevé, mais il peut être élevé dans des cas d'adénomes non cancéreux de sorte que ce dosage ne peut être considéré comme un élément de diagnostic pré-opératoire de cancer thyroïdien. Par contre, il permet de déceler l'apparition de métastases chez des malades déjà traités pour un cancer thyroïdien différencié.

– *La cartographie* précise le caractère hypofixant du nodule : aucun critère scintigraphique ne permet d'affirmer la nature bénigne ou maligne de celui-ci.

– *La radiographie* de la région cervicale avec des rayons mous peut révéler les microcalcifications très spécifiques des cancers papillaires ou la compression voire l'envahissement de la trachée.

La radiographie du thorax a l'intérêt de déceler les goitres plongeants et les métastases pulmonaires.

– *L'échographie* permet d'apprécier la localisation exacte et les dimensions.

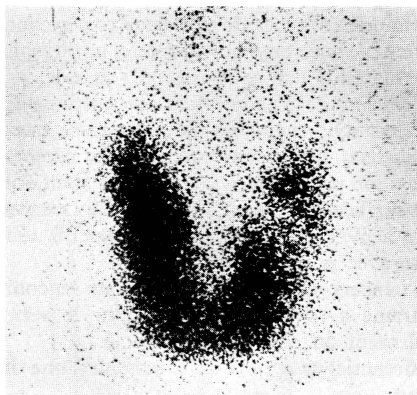


FIG. 44. – *Cartographie : nodule hypofixant du pôle supérieur gauche*
(il s'agissait d'un cancer papillaire).

– *La thermographie couplée à l'échographie bidimensionnelle* apporte aussi une certaine aide au diagnostic. En effet, le nodule cancéreux apparaît hyperthermique à la thermographie et acoustiquement plein. Mais on retrouve ces mêmes caractères dans les thyroïdites.

– *La cytoponction* quelle que soit la technique utilisée entre des mains bien entraînées peut fournir de précieux renseignements lorsqu'elle révèle des cellules cancéreuses.

3° *Examen histologique extemporané*

Il est indispensable pour poser le diagnostic bien que l'interprétation histologique soit parfois difficile. Il permet de guider l'acte opératoire en fonction de la nature histologique de la lésion et du degré d'envahissement locorégional (isthme, ganglions).

IV. – TRAITEMENT

A la longue évolution et au pronostic favorable des cancers différenciés, en particulier du cancer papillaire du sujet jeune, s'oppose la courte espérance de vie des cancers indifférenciés (du sujet âgé en général).

Le traitement est différent donc selon qu'il s'agit d'un cancer différencié ou non.

■ *Méthodes*

Chirurgicales : L'étendue de l'exérèse chirurgicale est variable, elle peut consister en une lobectomie totale extracapsulaire avec isthmectomie, en une thyroïdectomie subtotale, en une thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire uni ou bilatéral.

Isotopique : L'iode radioactif détruit les tissus cancéreux différenciés dans la mesure où ceux-ci sont capables de fixer I^{131} . L'administration d'iode radioactif peut compléter l'acte chirurgical en détruisant des reliquats tumoraux. Ce traitement n'est applicable qu'après arrêt de l'hormonothérapie thyroïdienne pour permettre à la TSH de réactiver les tissus thyroïdiens.

Radiothérapie externe

La chimiothérapie occupe une place encore modeste.

■ *Indications*

Les indications thérapeutiques varient selon le caractère différencié ou non de la tumeur. Elles comportent de toute façon la destruction de la tumeur et l'opothérapie freinatrice.

1° Destruction de la tumeur

– **Cancers différenciés.** Les indications thérapeutiques dans les cancers différenciés se discutent de façon différente selon que l'on est en présence d'un cancer limité intracapsulaire, d'une tumeur extracapsulaire encore au stade loco-régional, d'une récurrence, d'une métastase.

– **Cancer intracapsulaire.** La chirurgie avec examen anatomo-pathologique extemporané constitue le meilleur traitement.

En présence d'un nodule isolé, sans adénopathie, plusieurs attitudes sont possibles à l'égard de la glande et des ganglions.

a) La lobectomie totale unilatérale avec isthmectomie associée à l'examen histologique extemporané de l'isthme et du tiers proximal du lobe opposé, est indiquée avant 40 ans chez l'homme, avant 50 ans chez la femme, en l'absence d'extension cervicale ou métastatique. La thyroïdectomie n'est totalisée que lorsque des foyers cancéreux sont découverts à ce niveau. La lobectomie controlatérale est alors intracapsulaire pour préserver les parathyroïdes.

b) La thyroïdectomie totale de principe est justifiée aux yeux de ses partisans par la fréquence des foyers cancéreux controlatéraux qui varie de 30 à 70 p 100 selon les statistiques. De toutes façons, elle est indiquée après 40 ans chez l'homme, après 50 ans chez la femme, lorsqu'à l'intervention on découvre une extension cervicale. L'inconvénient d'une telle exérèse est l'insuffisance parathyroïdienne, plus rarement la paralysie récurrentielle. C'est pourquoi d'autres auteurs préfèrent la thyroïdectomie subtotale ou quasi totale qui entraînerait moins de complications post opératoires.

c) Le curage ganglionnaire est systématique pour certains auteurs ; il n'est réalisé que pour les cancers papillaires ou moins bien différenciés ou lorsque l'examen histologique extemporané des ganglions a révélé leur envahissement.

Après l'exérèse chirurgicale deux attitudes sont possibles :

La plus simple et la plus répandue consiste à prescrire des hormones thyroïdiennes dans le double but d'éviter l'apparition de signes d'insuffisance thyroïdienne et de freiner la T.S.H.

L'autre attitude consiste à administrer de l'iode radioactif afin de détruire d'éventuels reliquats tumoraux. Cette attitude maximaliste permettrait un diagnostic plus précoce des récidives et des métastases.

– **Cancer extracapsulaire.** La chirurgie s'efforce de réaliser une exérèse complète, elle consiste en une thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire cervical uni ou bilatéral quel que soit l'âge du sujet.

L'iode radioactif permet de compléter l'exérèse dans bien des cas. D'autres auteurs préfèrent utiliser la radiothérapie externe irradiant toute la loge thyroïdienne, les aires ganglionnaires cervicales et parfois le médiastin supérieur.

– **Cancers indifférenciés**

L'exérèse chirurgicale n'est souvent pas réalisable du fait de l'extension locale.

La colbalthérapie cervico-médiastinale n'est réalisable que lorsque l'extension locale est limitée, en l'absence de métastases.

La chimiothérapie est peu efficace.

Les résultats du traitement de cette forme de cancer demeurent effroyables.

– **Cancers à stroma amyloïde**

La thyroïdectomie totale bilatérale avec ou sans curage ganglionnaire est le seul traitement logique.

La radiothérapie externe est indiquée lorsque l'exérèse a été incomplète.

Les dosages réguliers de la thyrocalcitonine constituent un bon élément de surveillance ; l'augmentation du taux de celle-ci est en faveur d'une récidive loco régionale ou de métastases.

2° Conduite et surveillance de l'opothérapie thyroïdienne

Que la thyroïdectomie ait été partielle ou totale, complétée ou non par l'administration d'une dose thérapeutique d'iode radioactif, elle doit être suivie d'une opothérapie thyroïdienne destinée non seulement à corriger les signes d'insuffisance thyroïdienne mais aussi à freiner la T.S.H. endogène.

Cette opothérapie comprend l'administration de thyroxine comme traitement de fond ; elle peut être relayée par la L.T₃ lorsque la désaturation de l'organisme est nécessaire à l'occasion d'un contrôle isotopique.

La surveillance clinique et radiologique comporte la palpation de la loge thyroïdienne et de toutes les aires ganglionnaires cervicales, sus-claviculaires et spinales.

La thyroglobuline sérique doit être dosée à chaque consultation ; l'élévation de son taux permet de déceler l'apparition de récidives ou de métastases.

L'examen ORL contrôle après l'intervention l'absence de paralysie récurrentielle.

La radiographie du thorax est pratiquée chaque année.

L'examen radiologique du squelette est demandé au moindre signe d'appel. En cas de signes cliniques sans anomalie radiologique, la scintigraphie au pyrophosphate de technetium peut aider à localiser les métastases.

3° Récidives

Les récidives peuvent être thyroïdiennes ou ganglionnaires.

Une récidive in situ après simple tumorectomie est traitée comme un nodule thyroïdien isolé. Si la récidive est controlatérale après lobectomie simple, il faut totaliser par lobectomie controlatérale avec ou sans curage ganglionnaire.

Les récidives ganglionnaires homo ou controlatérales après une intervention limitée à la thyroïde justifient un curage ganglionnaire après vérification histologique extemporanée de la nature métastatique du ou des ganglions.

Les récidives ganglionnaires après un curage cervical apparemment complet relèvent aussi de la chirurgie complétée par l'administration d'une dose de 100 millicuries d'iode radioactif.

4° Métastases

Une métastase ganglionnaire révélatrice d'un cancer thyroïdien sera traitée par une thyroïdectomie totale avec curage ganglionnaire complétée par administration d'iode radioactif.

Les autres métastasées quelqu'en soit le siège et le nombre doivent être traitées par l'iode radioactif lorsqu'elles fixent cet isotope.

Les métastases non fixantes peuvent bénéficier de la radiothérapie.

LES PARATHYROÏDIES

A. – PHYSIOLOGIE DE LA PARATHORMONE

I. – BIOSYNTHÈSE-MÉTABOLISME

1° Structure

La parathormone (PTH) humaine est un polypeptide de 84 acides aminés et de poids moléculaire 9500. L'activité biologique est liée au fragment amino-terminal 1-34 dont la synthèse a pu être réalisée. Les structures secondaires et tertiaires de ce fragment ont été déterminées.

Différentes études portant sur l'hormone naturelle et l'hormone synthétique (1-34) suggèrent que ces deux polypeptides n'ont pas une structure rigide.

De plus, la conformation du fragment aminoterminal de l'hormone naturelle semble être différente de celle du polypeptide 1-34 synthétique, ce qui complique l'interprétation des dosages radio-immunologiques.

2° Métabolisme

Le polypeptide à 84 acides aminés de poids moléculaire 9 500 semble être la forme principale sous laquelle est sécrétée l'hormone. Sa demi-vie est brève environ 30 minutes.

Dans le sang périphérique, l'hormone est clivée en deux fragments :

- le principal de poids moléculaire 6 000 correspond au fragment carboxyl terminal est biologiquement inactif. Sa demi-vie est de plusieurs heures ;
- l'autre de poids moléculaire 3 000 à 4 000, aminoterminal est biologiquement actif.

3° Dosages

La mise au point des dosages **radio-immunologiques** s'est heurtée à plusieurs obstacles : difficultés d'obtenir de la PTH humaine en quantité suffisante pour fabriquer des anti-sérums, hétérogénéité de la parathormone circulante rendant difficile l'interprétation des résultats.

Le taux normal de l'hormone est de 30 à 120 pg/ml. Il s'élève au-dessus de 200 pg/ml dans l'hyperparathyroïdie.

4° Synthèse et sécrétion

■ **La pro-PTH.** La PTH est synthétisée sous forme d'une prohormone de poids moléculaire 12 000.

Dans la parathyroïde, la pro-hormone est convertie en la forme de stockage de l'hormone.

Le lieu et les facteurs responsables de la conversion de la pro-hormone en hormone sont encore discutés.

■ **Le lieu de sécrétion.** Les cellules principales sont actives dans la synthèse de l'hormone et représentent la principale source de PTH.

Les cellules claires et les cellules oxyphiles sont apparemment capables de sécréter également de l'hormone.

■ **Les sites cellulaires de synthèse de la pro-PTH et de la PTH.** La pro-PTH est synthétisée dans le réticulum endoplasmique rugueux. De là, elle migre dans l'espace cisternal d'où elle gagne à travers le réticulum endoplasmique lisse l'appareil de Golgi.

L'hormone et peut-être une faible quantité de pro-hormone sont alors enfermées dans des granules de pro-sécrétion qui parviennent à maturation en quelques heures.

5° Régulation de la sécrétion

■ **Le principal facteur contrôlant la sécrétion de parathormone** est le taux de la calcémie. Ce fait a été constaté :

– *In vitro* sur cultures de parathyroïdes en faisant varier la teneur en calcium du milieu.

1) **Réponse à une hypercalcémie :**

- dans un premier temps de nombreux granules de sécrétion s'accumulent dans le cytoplasme ;
- après une hypercalcémie de longue durée les cellules principales ont un aspect inactif et atrophié et le nombre de granules de sécrétion diminue progressivement.

2) **Réponse à une hypocalcémie :**

- une hypocalcémie brève entraîne une « vidange » brutale des cellules principales qui ne contiennent plus de grains de sécrétion ;
- une hypocalcémie prolongée s'accompagne en revanche d'une hyperplasie des cellules sécrétrices, bourrées de grains de sécrétion.

– *In vivo* : la sécrétion de PTH augmente lorsqu'une hypocalcémie est induite par perfusion d'un agent chélateur tel que le tétracémate disodique (EDTA) et au contraire diminue rapidement après perfusion calcique.

L'efficacité de la conversion de la pro-PTH en PTH est donc augmentée lorsqu'une hypocalcémie est détectée par les parathyroïdes.

■ **D'autres facteurs** interviennent dans la régulation de la sécrétion de PTH.

– *Le magnésium* semble agir de la même manière que le calcium sur les parathyroïdes.

– *La calcitonine et les catécholamines* stimulent la sécrétion de la PTH, semble-t-il par l'intermédiaire d'une adénylcyclase située dans la membrane cellulaire.

– *La vitamine D ou le 25-hydroxycholécalférol*. Lorsque la vitamine D est administrée chez un sujet carencé, la concentration plasmatique en PTH diminue pendant les 24 à 36 premières heures malgré une calcémie inchangée ou même diminuée.

II. – ACTIONS PHYSIOLOGIQUES

Le principal rôle de la parathormone est le maintien de la calcémie à un taux normal. Elle agit en interaction avec la calcitonine et les métabolites de la vitamine D. Ses deux principaux organes cibles sont le rein et l'os. Elle agit également au niveau du tube digestif mais cet effet semble indirect.

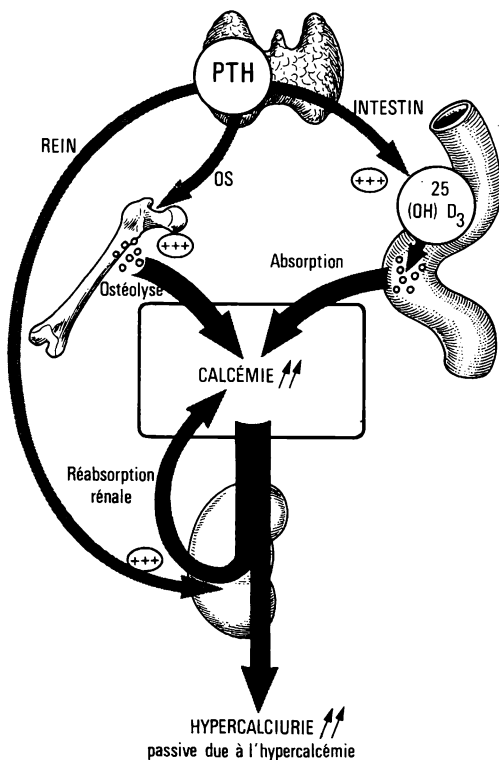


FIG. 45. – Actions de la parathormone sur le métabolisme calcique.

1° Régulation de la calcémie (fig. 45)

La PTH est hypercalcémiante par trois mécanismes :

- mobilisation du calcium osseux ;
- augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium ;
- augmentation de l'absorption intestinale du calcium.

a) Les effets sur l'os (fig. 46)

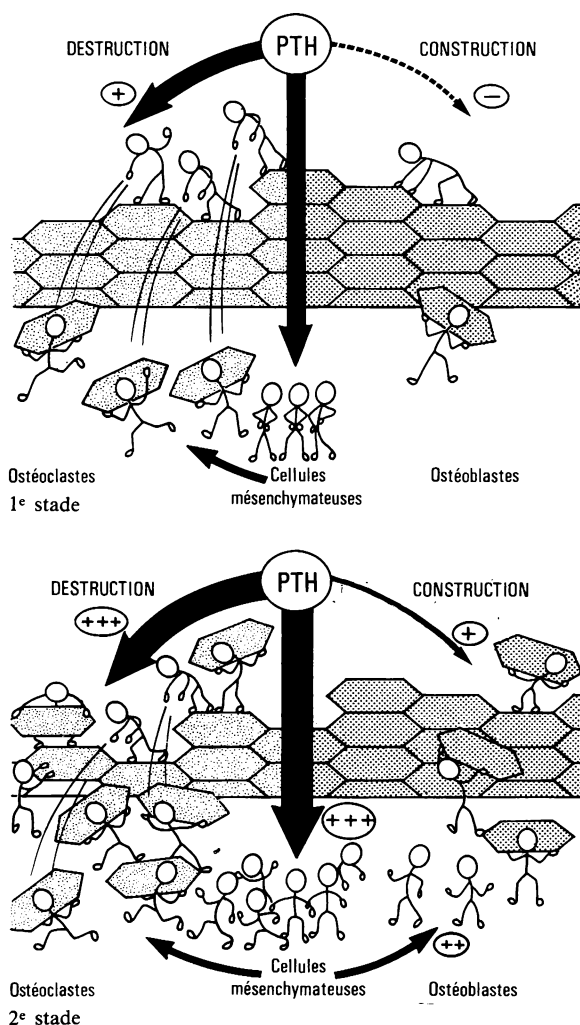


FIG. 46 - Mode d'action de la parathormone sur l'os.

La PTH augmente la résorption osseuse tendant ainsi à augmenter la calcémie. Il en résulte également une augmentation de l'hydroxyprolinurie. La réponse de l'os à la PTH est biphasique.

– La première phase est constatée dans les premières minutes suivant l'administration de l'hormone chez les animaux parathyroïdectomisés.

La résorption osseuse est accrue par augmentation de l'activité des ostéoclastes et des ostéocytes et la formation osseuse baisse du fait de la diminution de l'activité des ostéoblastes.

– La deuxième phase survient après un délai de 24 à 48 heures chez l'homme, la PTH augmente le pool des ostéoclastes de deux façons :

- en inhibant la transformation des ostéoclastes en ostéoblastes ;
- et surtout, en activant de nouvelles cellules mésenchymateuses souches.

Au fur et à mesure de la formation de nouveaux ostéoclastes, la taille de ce fond commun augmente, ce qui conduit secondairement à une augmentation du flux des cellules en direction des ostéoblastes.

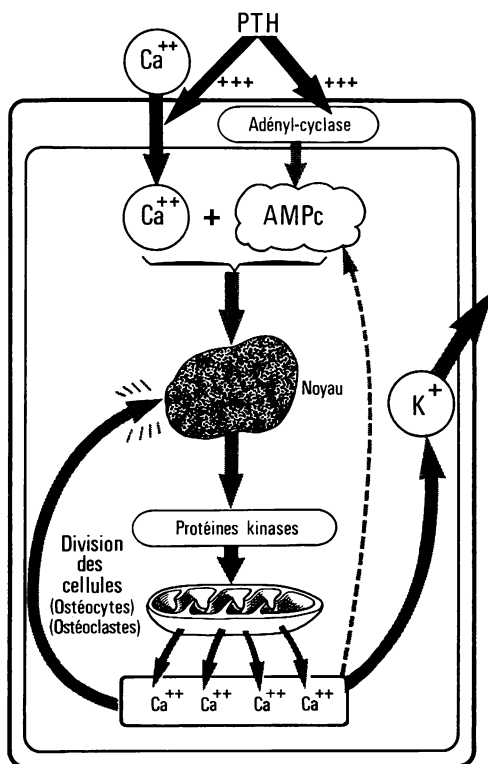


FIG. 47. – Action de la parathormone sur l'os.

Ainsi, au second stade de l'hyperparathyroïdie, la résorption et la formation de tissu osseux sont toutes deux augmentées, la résorption l'emportant en général sur la formation.

Tous ces faits sont très bien illustrés par les biopsies osseuses réalisées au cours des hyperparathyroïdies.

■ **Le mode d'action de la PTH sur l'os :** l'hormone a deux effets principaux sur la cellule osseuse :

- elle stimule l'adényl-cyclase entraînant une augmentation de la concentration en AMP cyclique ;

- elle augmente l'entrée du Ca^{++} dans la cellule.

Ces deux effets semblent indépendants l'un de l'autre.

■ **Les effets supplémentaires.** La PTH augmente considérablement la production de lactates et surtout de citrates (qui est un bon signe de résorption osseuse).

b) Les effets sur le rein

La PTH entraîne une augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium, mais au cours de l'hyperparathyroïdie, l'augmentation de la masse du calcium filtré dépasse les possibilités de réabsorption, il en résulte donc une hypercalciurie.

Les mécanismes d'action de la PTH sur les cellules osseuses et rénales sont très proches. En effet la PTH stimule l'entrée du calcium dans les cellules et active l'adényl-cyclase.

Ceci a été mis en évidence expérimentalement : l'une des premières réponses à la PTH au niveau du rein est une augmentation de l'excrétion urinaire de l'AMP cyclique, qu'on peut doser dans les hyperparathyroïdies.

c) Les effets sur l'intestin

La PTH entraîne une augmentation de l'absorption intestinale du calcium.

Il semble s'agir d'un mécanisme indirect. En effet, la PTH stimule, au niveau du rein, la synthèse du 1-25 dihydroxycholecalciférol, métabolite actif de la vitamine D au niveau intestinal.

2° Métabolisme phosphoré

La PTH augmente, semble-t-il, l'absorption intestinale du phosphore. Son action principale dans le métabolisme phosphoré est, en fait, rénale. Elle augmente la phosphaturie par *diminution de la réabsorption tubulaire du phosphore*, au niveau du tubule proximal. Cet effet est rapide en 10 à 15 minutes et a pour conséquence une *hyperphosphaturie*.

Au niveau sanguin, un excès de PTH est ainsi responsable d'une *hypophosphorémie*.

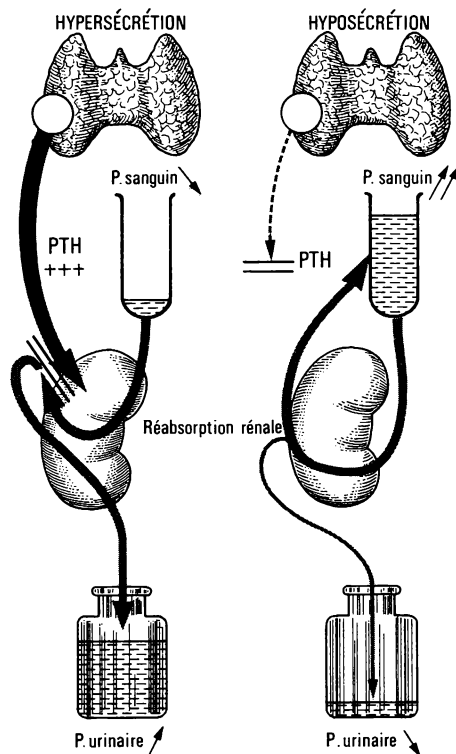


FIG. 48. – Action de la parathormone sur le métabolisme phosphoré.

3^e Autres actions de la PTH

■ Sur le rein :

– Comme nous l'avons vu, la PTH règle la synthèse de 1-25 (OH)₂ cholécalficérol.

– Enfin, la PTH :

- augmente la réabsorption tubulaire du magnésium ;
- augmente l'excrétion du potassium, du sodium, des bicarbonates et élève le pH urinaire.

■ **Sur le cristallin.** La PTH influencerait directement les réactions de la glycolyse. Les troubles de la glycolyse sont à l'origine des cataractes observées dans les hypoparathyroïdies.

■ **Sur le pancréas.** La PTH stimule la sécrétion de gastrine par les cellules D et par cet intermédiaire augmente la concentration d'acide chlorhydrique au niveau de l'antré gastrique. Ceci explique les ulcères récidivants observés au cours de certaines hyperparathyroïdies.

■ **Sur le thymus.** Elle augmente le nombre de thymoblastes actifs.

4° Interactions hormonales

Deux autres hormones interviennent dans le métabolisme phosphocalcique :

- la calcitonine ;
- la vitamine D.

■ **La calcitonine** augmente la clairance du phosphore, du sodium et du potassium, en synergie avec la PTH.

Par contre, les deux hormones sont antagonistes pour la régulation rénale du calcium et du magnésium. En effet, la calcitonine augmente la clairance de ces deux ions (c'est-à-dire, diminue leur réabsorption tubulaire). Elle inhibe puissamment la résorption osseuse.

■ **La vitamine D** est synergique de la PTH sur l'absorption calcique.

B. – HYPERPARATHYROÏDIES

I. – HYPERPARATHYROIDIE PRIMAIRE

C'est une affection assez fréquente caractérisée par l'hyperproduction de parathormone par une ou plusieurs tumeurs bénignes (adénomes), le plus souvent, une hyperplasie primitive ou un cancer des glandes parathyroïdes plus rarement. Elle touche plus fréquemment la femme que l'homme surtout entre 30 et 60 ans. En règle générale, le diagnostic de cette maladie est suspecté sur la clinique, orienté par les manifestations radiologiques et confirmé par les signes biologiques. Toutefois, la preuve de la maladie ne peut être qu'histologique, c'est-à-dire opératoire.

I. – PHYSIOPATHOLOGIE

L'hyperparathyroïdie est responsable de deux sortes de troubles :

- les uns liés aux mouvements du calcium et du phosphore,
- les autres liés à l'action tissulaire directe du calcium et du phosphore.

■ **Les troubles liés aux mouvements du calcium et du phosphore** : ce sont surtout les mouvements au niveau de l'os et du rein qui déterminent les signes pathologiques :

- **Au niveau de l'os** l'hyperproduction de PTH (on l'a vu plus haut) accélère les mouvements d'accrétion du calcium mais beaucoup moins que les mouvements d'ostéolyse. Ainsi, la conséquence d'une hyperparathyroïdie sera une ostéolyse diffuse avec par endroits formation de géodes plus ou moins importantes. On trouve ainsi histologiquement un grand nombre d'ostéoblastes (accrétion) et surtout d'ostéoclastes (ostéolyse). La traduction clinique de cet os déminéralisé et géodique est triple : douleurs osseuses, tuméfactions et fractures pathologiques. Radiologiquement, il s'agit d'un os hypertransparent avec de nombreuses lacunes. Histologiquement : bordures d'ostéoblastes et d'ostéoclastes avec désorganisation de la trame protéique.

– **Au niveau du rein**, l'hypercalciurie est due à la très grande quantité de calcium filtré et éliminé dépassant les possibilités de réabsorption tubulaire. Elle entraîne une diminution du gradient corticopapillaire et une polyurie osmotique. Les précipitations calciques sont habituelles et responsables de lithiase rénale voire d'une néphrocalcinose.

■ **Les troubles liés à l'action ionique du calcium au niveau des tissus.**

Le calcium règle les échanges ioniques entre les milieux extra- et intra-cellulaires. Le déficit en calcium favorise la sortie du Na^+ de la cellule et l'entrée du K^+ . L'excès de calcium à l'inverse, diminue ces flux ioniques responsables des phénomènes de dépolarisation de la membrane. Il en résulte une élévation du seuil du potentiel d'action synonyme d'une « hypo-excitabilité » cellulaire. Ceci est particulièrement marqué au niveau des cellules musculaires et nerveuses.

– **Au niveau des cellules musculaires striées**, l'hypoexcitabilité est responsable de la faiblesse musculaire, fatigabilité et irrégularités du rythme cardiaque avec raccourcissement de l'espace QT.

– **Au niveau des muscles lisses**, la symptomatologie est particulièrement riche au niveau du tube digestif : dysphagie, nausées, vomissements, constipation, douleurs abdominales, crampes.

– **Au niveau des cellules nerveuses**, les troubles sont localisés au système nerveux central : psychasthénie marquée, troubles confusionnels parfois, syndrome dépressif au long cours, céphalées.

Lorsque l'hypercalcémie est très élevée, ces troubles peuvent aller jusqu'au coma.

II. – SIGNES CLINIQUES

Ils sont dominés par les manifestations urinaires, osseuses, générales, digestives, neuropsychiques (fig. 49).

1° Manifestations urinaires

■ **Le syndrome polyuro-polydipsique** est très fréquent et précoce. Il s'agit d'une polyuro-polydipsie permanente, réveillant souvent le malade la nuit. Elle est modérée, entre 2 et 3 litres par 24 heures habituellement. Les urines sont abondantes et claires. Leur densité est basse, traduisant le trouble de concentration rénal qui en est à l'origine. Bien entendu, cette polyurie est insensible à l'hormone antidiurétique.

■ **Les manifestations lithiasiques** sont souvent révélatrices, elles constituent un argument en faveur de l'ancienneté de l'hypercalcémie. Il s'agit volontiers d'une lithiase récidivante. Le malade accuse, depuis plusieurs mois ou années, des crises de coliques néphrétiques s'accompagnant quelquefois d'une hématurie.

C'est une lithiase calcique sans caractère particulier, si ce n'est ce caractère récidivant chez un sujet jeune.

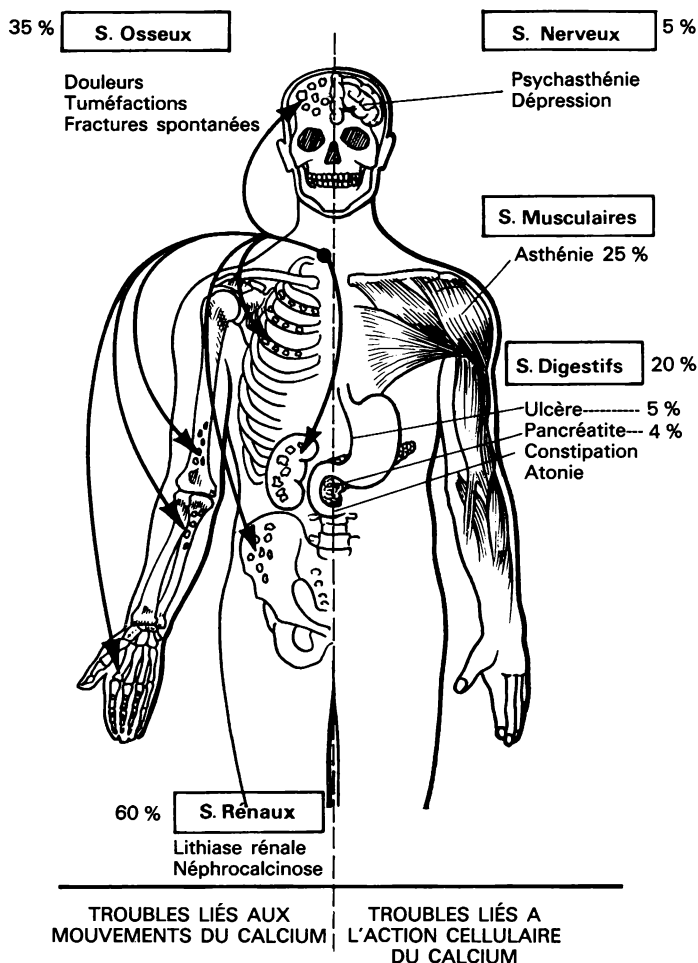


FIG. 49. — Fréquence des symptômes dans l'hyperparathyroïdie.

■ **L'insuffisance rénale** est plus rarement révélatrice mais constitue le risque évolutif majeur. Elle est quelquefois accompagnée d'une hypertension artérielle. Sur le plan biologique la baisse des clairances rénales et l'élévation de la créatininémie et de l'azotémie en sont les témoins majeurs.

2° Radiographies rénales

■ **Sur la radiographie sans préparation**, il est parfois possible de voir une néphrocalcinose sous la forme d'un piqueté opaque parsemant la surface

du parenchyme rénal. Une lithiase rénale est quelquefois visible et tous les intermédiaires sont possibles entre le calcul unique et la lithiase coralliforme bilatérale.

■ **Les urographies intraveineuses** n'apportent pas d'arguments supplémentaires pour le diagnostic d'hyperparathyroïdie mais permettent d'étudier la morphologie des reins et leur sécrétion.

3° Manifestations osseuses

Elles surviennent dans plus d'un tiers des cas.

■ Elles se traduisent par **des douleurs osseuses** qui peuvent parfois être fixes, attirant alors l'attention sur un segment particulier du squelette : le bassin, les membres inférieurs, quelquefois le crâne. Ces douleurs sont accentuées par la pression osseuse et la mobilisation. Le plus souvent ces douleurs n'ont rien de caractéristique.

■ **Des tuméfactions osseuses** peuvent exister : elles sont dures, douloureuses, le plus souvent indolores et siègent plus particulièrement au niveau des mâchoires.

■ **Les fractures** peuvent révéler la maladie. Elles sont douloureuses et s'accompagnent en général d'ecchymoses importantes. Elles consolident dans des délais normaux.

■ **L'hyperclarté osseuse** traduit la déminéralisation : elle est diffuse sur l'ensemble de l'os, elle est plus marquée au niveau cortical ce qui entraîne un flou des bords et un élargissement du canal médullaire.

Elle frappe plus particulièrement **certaines os** : les os longs dont la bordure apparaît comme festonnée, les mains et en particulier l'extrémité des phalanges donnant un aspect en houppe, le crâne avec un aspect délavé des tables internes et externes ce qui, accompagnant des micro-géodes, donne un aspect « chevelu ». Les mâchoires sont également touchées avec disparition du rebord alvéolaire et de la lame bordant les dents (*lamina dura*).

■ **Les géodes** sont des soufflures bien limitées de volume variable siégeant au niveau du crâne, du bassin, des côtes, et sur la métaphyse des os longs. Elles sont à l'emporte-pièce, sans condensation autour.

L'association de géodes et déminéralisation réalise l'aspect caractéristique, décrit par Recklinghausen, correspondant à l'ostéite fibro-kystique.

4° Syndrome général

Il est extrêmement fréquent et il n'est guère d'hyperparathyroïdien n'accusant à la fois une asthénie importante, une fatigabilité majeure, une certaine apathie.

Cette asthénie est de diagnostic souvent difficile car elle peut ne s'accompagner pendant longtemps d'aucune autre manifestation clinique. Elle doit faire prescrire un dosage de la calcémie.

5° Manifestations neuropsychiques

Elles ne sont pas rares, accompagnant l'asthénie elles peuvent induire en erreur car elles sont essentiellement à type de psychasthénie, de dépression, plus rarement d'état mélancolique.

6° Manifestations digestives

Anorexie, nausées, constipation, vomissements sont extrêmement fréquents.

Là encore, le malade peut avoir consulté en gastro-entérologie sans qu'aucun autre élément n'oriente vers le diagnostic d'hyperparathyroïdie.

Plus rare et plus évocatrice est la survenue d'une pancréatite calcifiante ou d'ulcères de l'estomac récidivants.

7° Autres manifestations

Elles sont plus rares, en particulier l'hypertension artérielle qui peut parfois être révélatrice. L'hyperparathyroïdie peut s'associer à une autre maladie endocrinienne et entre alors souvent dans le cadre des polyadénomatoses.

III. – SIGNES BIOLOGIQUES

1° Signes témoignant d'hypersécrétion de parathormone

■ **L'hypercalcémie** est le signe fondamental. Elle peut être comprise entre 2,62 et 2,75 mmol/l, mais le plus souvent elle dépasse ces chiffres et peut atteindre 3,75 à 4 mmol/l.

Lorsque les taux de la calcémie sont modérés, il est nécessaire de recommencer les dosages au moins trois fois et de contrôler le taux de la protidémie et de l'albuminémie.

■ **L'hypercalciurie** est constante lorsque la calcémie est tant soit peu augmentée. Elle dépasse 8,75 à 10 mmol/l/24 heures. L'absence d'hypercalciurie est possible et ne permet pas de rejeter le diagnostic.

■ **L'hypophosphorémie** est un signe d'importance majeure. En effet, il n'est guère d'autres états pathologiques où l'hypercalcémie s'accompagne d'hypophosphorémie. Les taux de la phosphorémie sont souvent inférieurs à 0,80 mmol/l.

■ **L'hyperphosphaturie** est beaucoup plus difficile à apprécier du fait de sa variabilité avec les apports alimentaires. De plus, elle peut être masquée si l'apport phosphoré est modéré.

On lui préfère donc la mesure du taux de réabsorption tubulaire du phosphore (TRP). Cette réabsorption est normalement de 90 à 100 % et toujours inférieure à 80 % dans les hyperparathyroïdies.

■ **L'élévation de l'AMPc** au niveau des récepteurs de la PTH est une conséquence logique de l'hyperparathyroïdie, elle a conduit à la mesure de la clairance de l'AMPc et de l'AMPc néphrogénique dont l'augmentation est un des stigmates les plus sûrs de l'hyperparathyroïdie.

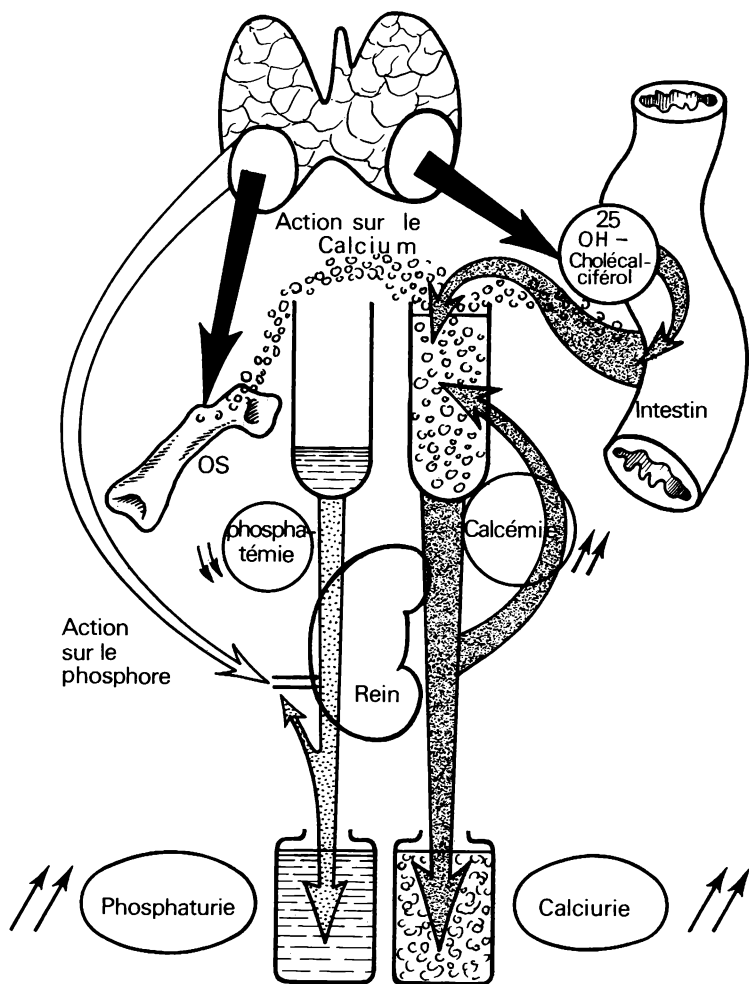


FIG. 50. – Signes biologiques phosphocalciques dans l'hyperparathyroïdie.

2° Signes témoignant de la déminéralisation osseuse

■ **L'augmentation du taux des citrates sanguins** largement au-dessus de 0,13 mmol/l.

■ **L'élévation des phosphatases alcalines** est de bonne valeur.

■ **L'augmentation de l'élimination de l'hydroxyproline urinaire** est pratiquement constante en cas d'atteinte osseuse.

En conclusion, le syndrome biologique permet dans la plupart des cas d'évoquer très fortement le diagnostic ; il n'est nul besoin dans ces formes de recourir aux épreuves dynamiques que nous réservons pour le diagnostic des formes frustes.

Cependant, le diagnostic est plus difficile en cas d'insuffisance rénale qui abaisse la calcémie et la calciurie.

3° Épreuves dynamiques

■ **L'épreuve visant à freiner la stimulation de parathormone** est l'épreuve de perfusion calcique. Chez un sujet normal, l'hypercalcémie provoquée par voie intraveineuse entraîne le freinage de la parathormone qui provoque une élévation de la phosphorémie. Au cours de l'hyperparathyroïdie, aucun de ces éléments n'est observé.

■ **Les épreuves visant à stimuler la sécrétion de PTH (privation calcique)** sont :

– **Le test au phytate de sodium** inhibant l'absorption calcique est plus long à faire et d'interprétation encore plus difficile.

– **Le test à la cortisone.** Alors que la cortisone entraîne une baisse de la calcémie au cours des cancers ostéolytiques, elle n'entraîne aucune variation au cours de l'hyperparathyroïdie primaire. Il s'agit pourtant d'une épreuve assez longue et relativement peu fidèle.

– **L'épreuve au tétracémate disodique (EDTA)** n'est pratiquement plus utilisée.

Toutes ces épreuves sont donc délicates et les tentatives de les sensibiliser en ajoutant un diurétique sulfamidé n'ont pas apporté de progrès notables.

■ D'autres épreuves dynamiques, comme **le test de privation en phosphore**, ont également été essayées : au cours de l'hyperparathyroïdie on obtiendrait une baisse encore plus accentuée de la phosphorémie, mais cette épreuve est également délicate.

4° Biopsie osseuse

A la condition d'être pratiquée à l'aide d'un trocart sur la crête ilaque et d'être interprétée par un histologiste averti, la biopsie permet d'affirmer le diagnostic en montrant les deux lésions fondamentales de l'hyperparathyroïdie : les processus de résorption osseuse et l'augmentation de l'activité ostéoblastique avec accentuation du tissu fibreux.

5° Enfin et surtout le dosage radio-immunologique de la PTH

Cet examen doit prendre une importance décisive mais la technique et l'interprétation des résultats demeurent difficiles. Le taux de PTH doit toujours être interprété en fonction du chiffre de la calcémie.

IV. – ÉVOLUTION

C'est une affection grave, évoluant par poussées sur un mode chronique ; ces poussées sont parfois déclenchées par un régime riche en calcium ou un traitement par la vitamine D.

– Les manifestations osseuses règlent le pronostic fonctionnel, il faut prévenir les déformations.

– Les signes rénaux règlent le pronostic vital ; la mort peut survenir par insuffisance rénale azotémique et hypertensive.

V. – DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Il se pose surtout devant des signes isolés. Sans énumérer tous les diagnostics possibles devant un signe d'appel isolé, soulignons que le problème essentiel

Tableau XXV – *Diagnostic de l'hyperparathyroïdie.*

		Syndrome urinaire	Syndrome osseux	Syndrome digestif et général
Diagnostic positif	<i>Diagnostic clinique évoqué sur</i>	Infections urinaires Lithiase rénale (coliques néphrétiques) Polyuro-polydipsie Insuffisance rénale	Douleurs Fractures spontanées	Asthénie Constipation Ulcères gastriques Troubles psychiques
	<i>Diagnostic radiologique évoqué sur</i>	Néphrocalcinose	Déminéralisation diffuse ou localisée (géodes)	
	<i>Diagnostic biologique</i>	Hypercalciurie Hyperphosphaturie ↘ taux de réabsorption des phosphates (TRP) Clairance de l'AMPC	Hypercalcémie Hydroxyprolinurie Hypophosphatémie	
	<i>Diagnostic anatomique</i>	Adénome, Cancer, Hyperplasie des parathyroïdies		
Diagnostic différentiel	<i>Hyperparathyroïdie avec insuffisance rénale</i>	Calciurie et Calcémie sont « normales », ce qui est très suspect en cas d'insuffisance rénale où la calcémie est basse		
	<i>Hyperparathyroïdie secondaire</i>	Cause : tout élément tendant à faire baisser la calcémie (insuffisance rénale, dialyse péritonéale, insuffisance en vitamine D) Mécanisme : sécrétion de parathormone pour pallier le déficit calcique		

est de penser à faire doser la calcémie dans chaque cas atypique. Rappelons aussi la nécessité de demander un bilan phospho-calcique devant toute lithiase rénale.

Quant au diagnostic différentiel, en fait le problème le plus important est posé par l'association de signes osseux, de signes rénaux et d'une hypercalcémie. On discute dans ces cas :

- un myélome ou des métastases osseuses ostéolytiques, diagnostic parfois difficile,
- une intoxication par la vitamine D,
- le syndrome de Burnett des buveurs de lait,
- une sarcoïdose,
- un cancer sécrétant une substance à activité PTH et réalisant une hyperparathyroïdie paranéoplasique.

VI. – DIAGNOSTIC DE LOCALISATION D'UNE LÉSION PARATHYROÏDIENNE

Le problème est d'importance capitale, mais les techniques proposées sont loin d'être satisfaisantes.

- L'artériographie sélective des artères parathyroïdiennes n'est pas sans danger.

- Le cathétérisme des veines parathyroïdiennes avec prélèvements étagés et dosages radio-immunologiques de la PTH est un examen long, traumatisant qui nécessite plusieurs dosages de PTH. Il est parfois utile après échec d'une première intervention.

- La tomodensitométrie cervicale n'a pas d'intérêt ; cet examen ne semble utile ici que pour localiser des tumeurs parathyroïdiennes médiastinales.

- L'échotomographie cervicale a fait naître de grands espoirs, mais le recul manque pour apprécier son efficacité.

VII. – TRAITEMENT

■ **Si l'hypercalcémie est majeure** ($\geq 3,5$ mmol/l), un traitement médical urgent doit précéder la chirurgie. Ce traitement sera conduit dans une unité de soins intensifs en réhydratant le malade par du sérum physiologique suivi de furosémide (*Lasilix*®) i.v. 100 mg/heure qui déclenchera une diurèse forcée avec fuite de Na^+ , K^+ , Ca^{++} et H_2O . Mais, il faut compenser heure par heure les pertes hydroélectrolytiques.

La mithramycine, antibiotique cytolytique doué d'une puissante activité antitumorale, a donné d'intéressants résultats dans le traitement des hypercalcémies malignes. Elle est administrée en perfusion veineuse dans 500 ml de soluté isotonique glucosé en 6 h à la dose de $25 \mu\text{g/kg/j}$ pendant 1 à 3 jours d'après les résultats de la calcémie.

■ **La chirurgie de l'adénome** consiste à retirer la glande, mais elle est loin d'être aussi schématique et aussi facile : on relève environ 20 % d'explorations négatives, 10 % de réinterventions soit parce qu'un 2^e adénome

ou une parathyroïde hyperplasique ont été méconnus, soit parce que l'adénome était en siège ectopique (intrathymique, intrathyroïdien, rétro-œsophagien ou médiastinal).

■ **En cas d'hyperplasie des parathyroïdes**, il est nécessaire de faire l'ablation de 3 parathyroïdes et d'une partie de la 4^e. Si une tétanie post-opératoire s'installe, elle est en règle jugulée par un traitement associant vitamine D et calcium.

■ **En cas de cancer**, peut se poser, outre le problème du repérage, celui d'une extension loco-régionale.

Les résultats du traitement de l'adénome sont excellents tant en ce qui concerne les signes cliniques que biologiques.

Cependant, l'évolution est dominée par deux éléments :

- une insuffisance rénale évoluant pour son propre compte,
- une récédive à long terme.

II. – HYPERPARATHYROIDIES SECONDAIRE ET TERTIAIRE

On appelle hyperparathyroïdie secondaire toute hyperproduction de PTH secondaire à une hypocalcémie quelle qu'en soit l'origine. Elle est par définition réversible après le traitement de la cause.

Une hyperparathyroïdie tertiaire est une hyperparathyroïdie secondaire qui a évolué longtemps et continue à évoluer pour son propre compte après le traitement de la cause.

1° *Anatomo-pathologie*

Il s'agit surtout ici d'une hyperplasie des 4 parathyroïdes.

2° *Étiologie*

■ Elle est dominée par **l'insuffisance rénale chronique**, chaque fois que la clairance de créatinine est inférieure à 30 ml/mn il existe une hyperparathyroïdie secondaire. Celle-ci doit donc être prévenue et traitée.

Les dialyses chroniques contre un bain mal tamponné sont également source d'hyperparathyroïdie.

■ **Toute hypocalcémie ou bilan calcique négatif** peut déclencher une hyperparathyroïdie secondaire. Elle se voit dans :

- L'avitaminose D : rachitisme chez l'enfant, ostéomalacie chez l'adulte.
- La carence d'apport : chez les gastrectomisés, et lors de pancréatites chroniques, malabsorption du grêle, diarrhées...
- Les tubulopathies congénitales : diabète phosphoré, syndrome de Toni-Debré-Fanconi, acidose tubulaire.

Dans tous ces cas, il y a une fuite calcique rénale.

3° Physiopathologie

L'hyperparathyroïdie secondaire est en rapport avec deux mécanismes associés, l'hypocalcémie et l'hyperphosphorémie contre lesquels elle lutte.

4° Clinique

On distingue deux stades :

– *Stade de début* marqué par une latence clinique mais les résultats de la biopsie osseuse ainsi que du dosage radio-immunologique de la PTH seraient pathologiques. Il faudrait biologiquement, reconnaître ce stade car le traitement doit être instauré rapidement avant la période d'état.

– *Période d'état* marquée par les douleurs osseuses à la pression et tous les signes osseux d'une hyperparathyroïdie (voir ci-dessus).

5° Traitement

En dehors d'un traitement étiologique éventuel, le problème est celui de l'insuffisance rénale chronique.

a) Traitement préventif

Il faudra commencer à traiter une hypocalcémie systématiquement dès que la clairance de créatinine atteint 30 ml/mn.

– Donner Ca^{++} *per os* sous forme de carbonate de calcium en poudre blanche (5-10 g/jour) ou Calcium Sandoz Forte (2 comp. à 1g/j).

– Et de la vitamine D ou mieux le calcifédiol (*Dédrogyl*) qui favorise l'absorption calcique et empêche la stimulation parathyroïdienne.

– Le traitement est complété par un gel d'alumine (*Lithiagel*) qui abaisse la phosphorémie en empêchant l'absorption intestinale du phosphore.

– Quand l'hyperparathyroïdie secondaire est installée, il faut être prudent car un traitement par la vitamine D provoque des calcifications importantes.

b) Traitement chirurgical

Il peut s'imposer dans certains cas d'hyperparathyroïdie secondaire et est indispensable en cas d'hyperparathyroïdie tertiaire.

C. – HYPOPARATHYROÏDIE

C'est une affection assez rare définie par un hypofonctionnement des parathyroïdes, et relevant de causes variables.

I. – ÉTIOLOGIE

Il faut d'emblée distinguer l'hypoparathyroïdie vraie et la pseudo-hypoparathyroïdie.

1° Insuffisance parathyroïdienne vraie

Elle réalise le syndrome biologique complet. Ses principales causes sont :

– **Traumatique** : la chirurgie ; après une thyroïdectomie avec parathyroïdectomie volontaire ou involontaire à la suite d'une exérèse des glandes ou d'une nécrose vasculaire progressive, après une parathyroïdectomie pour hyperplasie adénomateuse.

– **Spontanée** : le plus souvent sans cause apparente.

– **Congénitale** : dans le syndrome de Di George : non-développement de la 3^e poche pharyngée avec aplasie thymique et absence parathyroïdienne.

L'insuffisance parathyroïdienne par autoanticorps antiparathyroïdes, parfois associée à une maladie d'Addison et à une moniliase cutanée réalise le syndrome de Whitaker.

Dans toutes ces causes, le taux de PTH est bas et l'injection de PTH exogène corrigerait les anomalies phospho-calciques.

– **L'insuffisance parathyroïdienne du nouveau-né** de mère hypercalcémique est rare et transitoire.

2° Pseudo-hypoparathyroïdie

C'est une non-réceptivité périphérique à la parathormone réalisant le tableau biologique de l'hypoparathyroïdie. Cliniquement, existe une association d'anomalies morphologiques : petite taille, faciès arrondi, brachymétabasie, débilité, calcifications sous-cutanées.

3° Pseudo-pseudo-hypoparathyroïdie

C'est le syndrome dysmorphique dans le tableau biologique de la pseudo-hypoparathyroïdie. Il en existe quelques cas familiaux.

II. – SIGNES CLINIQUES

Tous les signes cliniques sont liés à la carence en Ca^{++} ionisé.

■ Les manifestations paroxystiques de l'hypocalcémie :

– **La crise de téτανie** est définie par un état d'hyperexcitabilité neuromusculaire. Elle débute par des paresthésies et fourmillements des extrémités et de la région péri-buccale. Puis, commencent les fasciculations musculaires, enfin surviennent des contractures généralisées ou localisées :

– *aux membres supérieurs*, elles réalisent la « main d'accoucheur » par contracture des interosseux ;

– *au niveau de la face* : aspect en « museau de tanche » par protrusion des lèvres (contracture de l'orbiculaire) ;

– *au niveau des membres inférieurs* : extension avec varus équin réalisant au maximum le « spasme carpo-pédal ».

La durée de la crise est variable, habituellement de quelques minutes parfois plus.

Certaines formes cliniques de l'accès tétanique sont à signaler :

- *formes dégradées* se limitant à des paresthésies de la face,
- *formes majeures* : spasme laryngé chez le nourrisson ou crises convulsives généralisées avec perte de connaissance.

■ **Les manifestations chroniques :**

- **L'hyperexcitabilité neuro-musculaire** existe en dehors de la crise de tétanie. On peut l'objectiver lors de l'examen par un certain nombre de signes :

- *Signe de Chvostek* : la percussion de la joue à 2 cm au-dessous de l'arcade zygomatique entraîne une contracture de la lèvre supérieure plus ou moins marquée.

- *Signe de Trousseau* : la mise en place d'un garrot autour du bras, gonflé à une pression supra-maximale pendant plus de 3 minutes, et associée à une hyperpnée, entraîne lors de la levée du garrot une contracture en « main d'accoucheur ».

- *Signe de Lust* : la percussion de la tête du péroné chez l'enfant entraîne une flexion-abduction du pied. Mais, il faut savoir que 10 % de la population normale ont un signe de Chvostek ou de Trousseau.

- **Des troubles neurologiques** peuvent exister : signes extra-pyramidaux, syndromes parkinsoniens ou mouvements anormaux choréïques ou athétosiques, réversibles après rétablissement de la calcémie ; parfois manifestations épileptiformes généralisées ou focales.

- **Les troubles psychiques** sont variés et trompeurs : états dépressifs ou mélancoliques, névrose, angoisse.

- **Les troubles trophiques** existent à différents niveaux :

- cutanés : desquamation de la peau, alopecie, lésions infectieuses et surtout mycosiques (moniliase) ;

- ongles : leuconychies ;

- dents striées avec hypoplasie de l'émail, caries à répétition ;

- cristallin : cataracte de type endocrinien, c'est-à-dire capsulaire postérieure mise en évidence par la lampe à fente. Elle est en règle bilatérale.

- **Les modifications cardio-vasculaires dues à l'hypocalcémie :**

- à l'ECG il existe un allongement de l'espace QT (par allongement du segment ST) et si l'hypocalcémie est majeure elle peut entraîner une insuffisance cardiaque.

- **L'électromyogramme** montre une activité répétitive neuro-musculaire c'est-à-dire des images de doublets, triplets ou multiplets.

III. – MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES

- *L'hypocalcémie* est constante, elle avoisine 75 à 80 mg/l, 1,87 à 2 mmol/l.

- *La calciurie*, en conséquence, est basse (≤ 100 mg/24 h), 2,5 mmol/24 h.

- *La phosphorémie* est élevée, au-delà de 45 mg/l 1,44 mmol/l du fait de l'augmentation de la réabsorption tubulaire du phosphore.

- *La phosphaturie* est basse encore que ce paramètre soit bien difficile à apprécier en pratique.

La PTH, nous l'avons vu, est élevée dans la pseudo-hypoparathyroïdie. Il est rare que l'on soit obligé de recourir à des tests dynamiques pour poser le diagnostic.

Le test classique d'Ellsworth qui consiste à comparer la phosphaturie avant et après injection de parathormone est peu fidèle.

Le dosage de l'AMPc dans les urines avant et après injection de PTH permet de distinguer l'hypoparathyroïdie où l'excrétion augmente considérablement (10 fois) de la pseudo-hypoparathyroïdie où elle n'augmente pas habituellement (type I, le plus fréquent).

IV. – DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Il se pose surtout devant une hypocalcémie vraie (sans chute de la protidémie ni de l'albuminémie).

Les causes d'hypocalcémie autres que parathyroïdiennes, sont nombreuses, citons :

- *L'insuffisance rénale chronique.*
- *Les syndromes de malabsorption*, les cirrhoses et toutes les malnutritions (par diminution de l'absorption intestinale du calcium, du magnésium et de la vitamine D).
- *Les médicaments anti-convulsivants* (barbituriques, phénytoïne), la rifampicine car ils induisent la synthèse d'enzymes hépatiques inhibant la transformation de vitamine D en calcifédiol.
- *Les causes rarissimes* : pancréatites aiguës sévères, perfusions de sang citraté, métastases osseuses condensantes.
- *Le cancer médullaire de la thyroïde* qui sécrète la calcitonine est très rarement en cause.

V. – TRAITEMENT

Il convient de distinguer deux aspects :

- le traitement de fond de l'hypoparathyroïdie,
- le traitement de l'accès tétanique.

1° Traitement de l'hypoparathyroïdie

Il se résume en l'apport de calcium et de vitamine D ou de ses dérivés (traitement vitamino-calcique classique).

– **Le calcium** est apporté *per os* sous forme de chlorure ou de lactate ou de gluconate. La dose habituelle est de 1 g (2 comprimés à 500 mg de *Calcium Sandoz Forte*). Mais le calcium est très mal absorbé *per os* d'où la nécessité de l'apport de vitamine D ou mieux de ses dérivés actifs.

– **La vitamine D**. La forme active est le 1-25 di-OH (D3) ou colécalciférol et résulte d'une double hydroxylation rénale et hépatique. On utilise :

- la vitamine D₂ ou ergocalciférol (*Stérogyl*⁺) est disponible sous forme : d'une solution huileuse buvable et injectable par voie I.M. ; une ampoule de *Stérogyl* 15 H de 1,5 ml contient 15 mg de vitamine D₂ ; d'une solution alcoolique buvable présentée soit en ampoule de *Stérogyl* 15 A de 1,5 ml contenant 15 mg de vitamine D₂, soit en flacon de 20 ml contenant 10 mg de vitamine D₂. 1 ml = 50 gouttes ;
- Le dihydrotachystérol (*Calcamine* ^(R)) 1 pilule = 1 mg = 10 gouttes de solution huileuse ;
- La vitamine D₃ ou colécalciférol est disponible sous deux formes : un soluté alcoolique buvable et un soluté huileux buvable ou injectable par voie intramusculaire. Ces deux solutés contiennent 5 mg ou 200.000 UI. de vitamine D₃ par ml ;
- calcifédiol (25 OH cholécalciférol) *Dédrogyl*^{*} : 1 goutte = 5 microgrammes.

Dans l'hypoparathyroïdie, les doses utiles sont de 30 à 50 000 u, 70 à 120 gouttes par jour de *Stérogyl*.

- Le calcifédiol (*Dédrogyl*) présente des avantages sur la vitamine D₃ (XXV gouttes contiennent 0,125 mg de principe actif). La dose quotidienne est de XXV gouttes en moyenne, à adapter suivant l'évolution clinique et biologique. Ce produit a l'avantage d'être plus vite éliminé que les autres dérivés de la vitamine D et de raccourcir ainsi la phase de toxicité en cas de surdosage.

■ **La surveillance clinique et biologique est obligatoire** et doit être rigoureuse par des dosages fréquents de calcémie, phosphorémie et surtout calciurie des 24 heures, urémie et créatininémie, afin de prévenir tout surdosage avec ses risques rénaux : lithiase et néphrocalcinose. Il faut déceler les premiers signes d'intoxication par la vitamine : anorexie, nausées, asthénie, polyuro-polydipsie, hypercalcémie.

2° Traitement de l'accès tétanique

Il revêt un caractère d'urgence dans la tétanie d'une insuffisance parathyroïdienne aiguë, en règle post-opératoire ; il faut pratiquer les gestes suivants :

- Apaiser, éloigner l'entourage et calmer le malade.
- Injecter du calcium par voie i.v. : 10 ml de gluconate de calcium à répéter plusieurs fois jusqu'à la dose de 20 à 40 ml par jour, éventuellement en perfusions dans du sérum glucosé isotonique.
- Vitamine D à fortes doses *per os* : 1 ampoule de *Stérogyl* 15 par jour (15 mg ou 600 000 UI) pendant 2 à 3 jours maximum, ou bien *Calcamine* (3 à 6 comprimés par jour ou mieux le *Dédrogyl* (voir ci-dessus).
- Magnésium *per os* (*Magnéspasmyl* = 6 à 8 compr./jour) s'il existe une hypomagnésémie associée.
- Des sédatifs *per os* : *Procalmadiol* ou diazépam (*Valium*).

Ce traitement poursuivi pendant 3 à 5 jours permet de franchir le cap de l'hypocalcémie aiguë et de prendre le relais par le traitement de l'hypoparathyroïdie chronique.

D. – SPASMOPHILIE

La spasmophilie est un syndrome clinique mal défini (« tendance aux spasmes ») associant des crises tétaniques et des manifestations neuro-végétatives diverses. Elle frappe essentiellement le sexe féminin.

I. – ÉTIOLOGIE, PHYSIOPATHOLOGIE

L'hyperexcitabilité neuro-musculaire est déclenchée par une émotion, un conflit, un effort musculaire important, une fatigue. Il n'y a pas de troubles biologiques évidents. En particulier, la calcémie est normale (tétanie normo-calcémique); la magnésémie est également presque toujours normale.

Certaines études ont montré que le pool échangeable du calcium (6 à 7 g) était abaissé (3 à 4 g) mais il est difficile de dire s'il s'agit de la cause ou de la conséquence de la spasmophilie.

Deux ordres de troubles organiques doivent être recherchés qui peuvent aggraver ou entretenir une spasmophilie.

– *D'une part, une fuite calcique urinaire*, beaucoup plus fréquente qu'il n'était classique de le dire.

– *D'autre part, des troubles digestifs*, au long cours, capables d'entraver l'absorption calcique et d'entraîner des perturbations ioniques notables (hypokaliémie, hypomagnésémie).

En fait, l'enquête la plus importante est neuro-psychiatrique; la spasmophilie survient sur un terrain prédisposé. Pour beaucoup d'auteurs elle est l'équivalent d'une névrose d'angoisse.

II. – SIGNES CLINIQUES

L'hyperexcitabilité neuro-musculaire est la marque essentielle de la spasmophilie.

■ **Le terrain** est très particulier: femmes jeunes, anxieuses, souvent insomniaques, avec des antécédents fréquents de « dépression ». Elles se plaignent souvent de « malaises », de soif d'air, de pseudo-vertiges, de céphalées, de dysménorrhée.

■ **Il existe des facteurs déclenchants**: certains ont pour effet d'abaisser la calcémie (diarrhée, grossesse, lactation, régime déséquilibré).

L'augmentation de l'excitabilité neuro-musculaire peut aussi être liée à une alcalose respiratoire (la polypnée entretenant les troubles), ou à une hypokaliémie, ou à une hyperœstrogénie relative (période prémenstruelle).

Plus souvent ce sont des facteurs émotionnels (soucis, chocs affectifs, conflit avec un ou plusieurs interlocuteurs). Ailleurs, c'est lorsque la femme est seule, éprouvant un sentiment de peur que la crise survient.

■ Les manifestations fonctionnelles sont variées :

– *La crise de tétanie* (voir p. 183) est le signe le plus fréquent. D'intensité variable, elle se borne parfois à des fourmillements, des crampes musculaires dans les doigts ou les pieds, elle peut aller jusqu'à la pseudo-perte de connaissance car les malades restent toujours conscientes.

– *Les crises de larmes, sanglots incontrôlés, polypnée plus ou moins bruyante, crises d'agitation* ont toujours un caractère assez spectaculaire.

■ A l'examen physique, le contraste est frappant par la pauvreté des éléments recueillis, on note (voir *Hypoparathyroïdie*) :

- un signe de Chvostek presque toujours,
- un signe de Trousseau lorsqu'on le recherche,
- mais le système nerveux est normal.

III. – SIGNES BIOLOGIQUES

Là encore, la normalité des constantes sanguines est de règle :

- la calcémie et la phosphorémie sont normales,
- la magnésémie globulaire et plasmatique est le plus souvent normale,
- l'ionogramme sanguin montre parfois une légère hypokaliémie,
- la calciurie des 24 heures peut être élevée et comporte alors une sanction thérapeutique.

IV. – EXAMENS ÉLECTRIQUES

– L'électro-encéphalogramme et l'électrocardiogramme ne sont pas perturbés.

– L'électromyogramme peut montrer une hyperexcitabilité importante avec des multiplets répétitifs. Il n'apporte rien de plus que l'examen clinique.

V. – ÉVOLUTION

La spasmophilie est une affection symptomatique, peut-être d'un déséquilibre phospho-calcique et magnésien, mais sûrement d'un déséquilibre neuro-végétatif. A cet égard, elle ne comporte aucun risque en elle-même mais peut devenir gênante par la répétition de crises intenses.

VI. – DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le seul diagnostic est celui de l'hypoparathyroïdie chronique. La notion d'une intervention sur la thyroïde ou les parathyroïdes et d'une calcémie basse ainsi que d'une phosphorémie élevée lève rapidement le doute.

Enfin, l'association à une hypoglycémie post stimulative est assez fréquente.

VII. – TRAITEMENT

1° *Devant une crise tétanique*

- Il faut apaiser et éloigner l'entourage.
- Calmer la malade et empêcher l'hyperventilation liée à l'anxiété en faisant respirer en circuit fermé (sac en papier).
- Injecter par voie i.m. un sédatif : par exemple *Valium* 10 mg ou *Tranxène* 20 mg ou *Atarax* ou *Équanil*. L'injection du calcium par voie i.v. sous forme de gluconate (10 ml soit 90 mg de calcium élément), après avoir vérifié l'absence de traitement digitalique récent ou en cours (en raison du risque de mort subite), peut être efficace. Si la spasmophilie est déjà connue, la calcithérapie est souvent superflue.

2° *Traitement de fond de la spasmophilie*

Il est utile en cas de crises fréquentes et intenses. Il est double : à visées métabolique et psychologique.

■ **Sur le plan métabolique**, il faut éviter les diurétiques et les corticoïdes qui tendent à négativer le bilan calcique, ainsi que les alcalins.

– Classiquement, on donnait un traitement vitamino-calcique intermittent par cures de 2 mois puis arrêt de 3 à 5 mois. Ce traitement associait vitamine D à faible dose (1-2 mg/jour) et du calcium (500 mg à 1 g/jour) avec surveillance périodique de calcémie et de calciurie. On ajoutait du magnésium en cas de troubles intestinaux et d'hypomagnésémie associée. S'il existait une cataracte, le traitement était renforcé et prolongé.

– Un traitement par le phosphore a l'avantage d'accroître la quantité de Ca^{++} intracellulaire : ce dernier se justifie particulièrement en cas d'hypercalcémie. On prescrit alors : phosphore seul 1 à 2 g/jour pendant plusieurs mois.

– En cas d'hypomagnésémie : cure de phosphore *per os* identique puis traitement par magnésium (*Magnéspasmyl*, *Total Magnésien*).

Certains prescrivent pendant un mois Calcium + vitamine D pendant 20 jours puis phosphore pendant 10 jours.

– Si on a pu mettre en évidence une relation avec le cycle menstruel, la prescription de progestérone naturelle, qui a un effet sédatif en 2^e partie du cycle du 15^e au 25^e jour est souvent efficace. De toute façon la contraception orale chez ces femmes se fera par des produits à climat progestatif prédominant (*Planor*) ou progestatifs macrodosés seuls (*Orgamétil* 10 mg du 8^e au 25^e jour).

■ **Une psychothérapie** est utile quel que soit le cas. Toutes les techniques sont valables surtout lorsqu'elles sont associées à des cures de relaxation (Training autogène de Schultz, yoga, etc.) et éventuellement à des cures discontinues de tranquillisants.

LE DIABÈTE SUCRÉ

I. – MÉTABOLISME DES HYDRATES DE CARBONE

I. – RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

Les hydrates de carbone (HC) ou glucides constituent le « carburant » de l'organisme qui utilise le glucose pour ses besoins énergétiques.

Normalement, les systèmes régulateurs assurent un ajustement constant entre les besoins de l'organisme et la fourniture de glucose. Le témoin de cette régulation le plus accessible est le taux de glucose sanguin (glycémie) qui demeure constant à l'état basal et dont les écarts extrêmes sont limités physiologiquement.

Toute pathologie du métabolisme des hydrates de carbone a donc pour témoin une hyper ou une hypoglycémie, mais bien entendu ce paramètre biologique n'est que le reflet d'un métabolisme complexe, un élément d'appréciation parmi d'autres.

Le glucose sanguin a deux origines :

- **L'alimentation.** Les apports alimentaires représentent normalement 50 % de la ration calorique totale. Les glucides sont rapidement absorbés au cours de la digestion mais ne représentent qu'une très faible partie du glucose disponible : ils sont en fait stockés au niveau du foie sous forme de glycogène ou dans les cellules adipeuses sous forme de graisses.

- **Le foie.** C'est pratiquement le seul organe capable de fournir les quantités importantes de glucose dont les cellules peuvent avoir besoin immédiatement.

La quantité totale de glucose que le foie peut fournir en 24 heures est de 250 à 300 g lorsque ses réserves sont normales et que ses possibilités de synthèse et de libération sont intactes.

Le débit de glucose hépatique résulte d'un équilibre entre la synthèse du glycogène à partir de sucres mais aussi des acides aminés et la libération de glucose provenant des réserves glycogéniques ainsi constituées.

En pathologie, il faut tenir compte de l'équilibre entre deux systèmes régulateurs :

- *Le système hypoglycémiant* : en pratique c'est l'insuline.
- *Le système hyperglycémiant* est constitué de plusieurs hormones : celles qui agissent à court terme sont l'adrénaline et le glucagon, celles qui agissent à long terme sont le cortisol et la STH.

Ainsi une hypoglycémie peut être due à un excès d'insuline ou un déficit du système hyperglycémiant et une hyperglycémie peut être en rapport avec un déficit insulinaire (diabète sucré vrai) ou un excès du système hyperglycémiant (maladie de Cushing, acromégalie, etc.).

II. - SYSTÈME HYPOGLYCÉMIANT : L'INSULINE

1° Origine

L'insuline est synthétisée par les cellules β des îlots de Langerhans dont l'immense majorité se trouvent dans la queue du pancréas. Les cellules β représentent entre 60 et 80 % de la totalité des cellules endocrines du pancréas. Les autres cellules sont celles qui sécrètent le glucagon (20 à 40 %) ou cellules A et celles qui sécrètent la somatostatine (6 à 15 %) encore appelées cellules D.

En cas de diabète sucré les îlots de Langerhans sont profondément modifiés et de manière presque pathognomonique dans le diabète juvénile insulino-dépendant : les cellules endocrines sont réduites en nombre, en particulier les cellules β , elles sont disséminées au sein du tissu exocrine et il existe des signes d'inflammation. Cette « insulite » diabétique peut n'être ni totale ni définitive, contrairement aux données classiques. En revanche dans le diabète de l'adulte, surtout gras, les modifications sont beaucoup moins spécifiques.

2° Structure

a) Structure primaire

L'insuline est une hormone peptidique formée par l'enchaînement de 51 acides aminés (fig. 40). Ceux-ci sont organisés en deux chaînes A et B unies par des ponts disulfures. Le poids total de la molécule d'insuline est d'environ 6000 (5 803 pour l'homme).

■ **La chaîne A** comporte 21 acides aminés. Les acides aminés A₇ à A₁₀ sont enserrés à l'intérieur du pont disulfure. Ils forment une sorte de « hernie » et semblent spécifiques de l'espèce à laquelle appartient l'insuline. Ils conditionneraient une partie des propriétés immunologiques de la molécule d'insuline.

■ **La chaîne B** comporte 30 acides aminés numérotés de B₁ à B₃₀. Le premier acide aminé est une phénylalanine, le dernier (B₃₀) une thréonine. La présence de cette dernière permet de distinguer l'insuline du porc de l'insuline humaine qui sont par ailleurs absolument identiques. Ceci explique que l'insuline porcine est moins antigénique chez l'homme que l'insuline de bœuf.

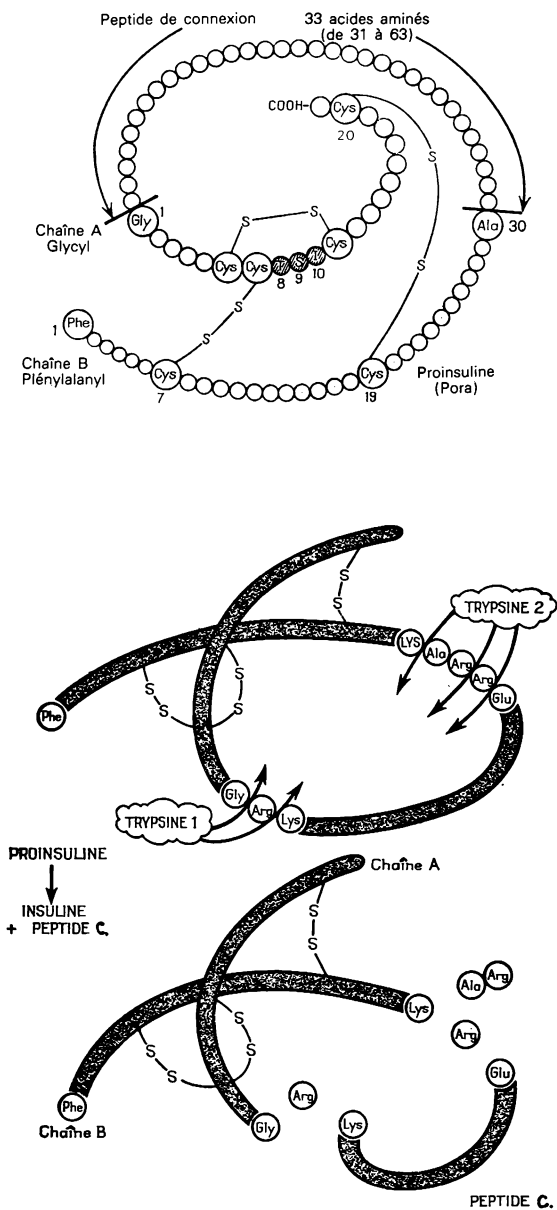


FIG. 51. – Structure de la molécule de proinsuline, d'insuline et du peptide C.

■ **La réunion des deux chaînes** est assurée par deux ponts disulfures entre cystéines A₇-B₇ et A₂₁-B₁₉.

b) Structure secondaire et tertiaire

Deux points sont importants :

– **La molécule d'insuline**, formée des chaînes A et B, est particulière par son squelette qui est formé par la chaîne B enroulée en hélice α à 3 tours et dont les extrémités s'allongent autour de la chaîne A.

– **Les dimères et hexamères d'insuline**. Les molécules d'insuline peuvent se lier en présence d'atomes de zinc (le cobalt, le nickel, le fer, le cuivre, le cadmium peuvent jouer ce rôle).

Deux molécules d'insuline forment un dimère. Trois dimères associés forment un hexamère. Il semble qu'une partie de l'insuline en réserve dans le pancréas et peut-être une partie de l'insuline circulante soient sous la forme de dimère et d'hexamère.

Ce fait est également à l'origine de la préparation des suspensions d'insuline-zinc à action retard.

c) Propriétés immunologiques

L'insuline, protéine de faible poids moléculaire, est faiblement antigénique.

Certains animaux développent plus facilement des anticorps anti-insuline humaine (cobaye, lapin). Il en résulte que le dosage de l'insuline est réalisable par la méthode radio-immunologique, et que le traitement d'un diabétique par une insuline animale peut déclencher la formation d'anticorps neutralisant une partie de l'activité biologique.

3° Biosynthèse et sécrétion

a) La proinsuline

Découverte par Steiner en 1969, il s'agit du précurseur de l'insuline. Cette molécule est synthétisée en premier par les cellules β .

■ **Structure**. Il s'agit d'une protéine comportant suivant les espèces 81 à 86 acides aminés. La proinsuline humaine en comporte 86.

La caractéristique générale de la proinsuline est d'être formée de la molécule d'insuline dont les deux chaînes sont réunies par un peptide de connexion peptide-C dont la séquence des 31 acides aminés est maintenant connue et de 2 fois 2 acides aminés qui attachent les chaînes d'insuline au peptide C.

■ **Le peptide-C** est intéressant à doser en clinique car il est sécrété molécule pour molécule avec l'insuline. Lorsque cette dernière n'est pas mesurable (en particulier lorsqu'un diabétique est traité par l'insuline exogène) le dosage du peptide C permet d'apprécier le reliquat de sécrétion endogène du pancréas. La quantité de peptide C dosable normalement à jeun est de 4 à 6 ng/ml de plasma.

■ **Propriétés**. La proinsuline a pour rôle essentiel de maintenir les deux chaînes A et B de l'insuline et d'assurer la structure secondotertiaire de la molécule.

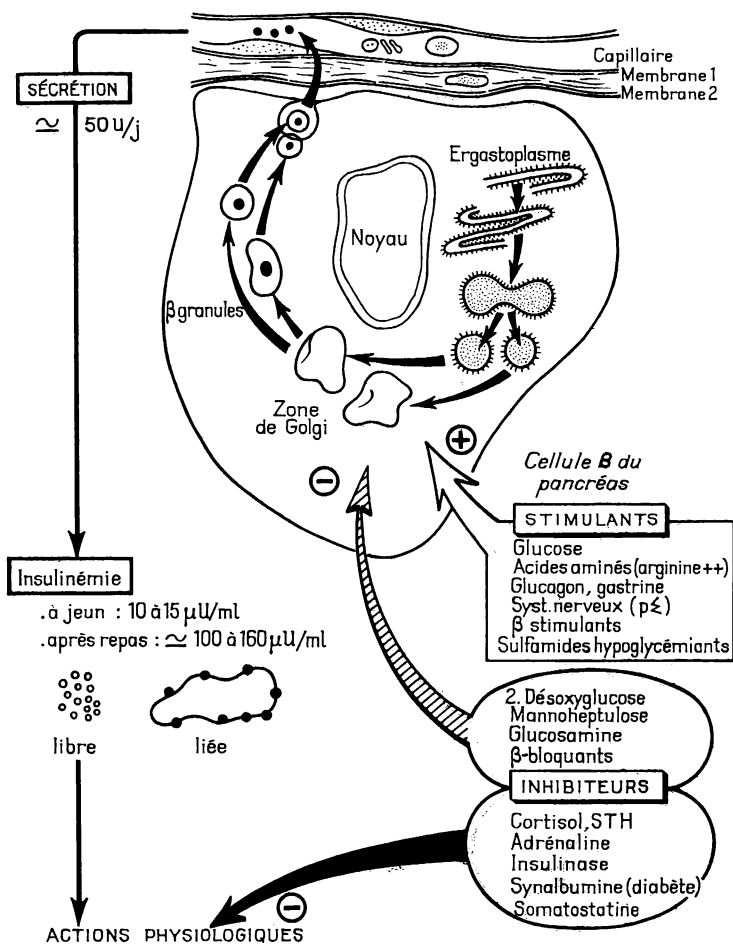


FIG. 52. – Biosynthèse et sécrétion de l'insuline (stimulants et inhibiteurs).

Par ailleurs, une faible quantité de proinsuline est sécrétée par le pancréas mais l'activité biologique n'est que de 2 à 20 % de celle de l'insuline. En pathologie, certains auteurs ont pu penser qu'une sécrétion trop importante de proinsuline, par rapport à l'insuline, pouvait expliquer certaines formes de diabète sucré.

La proinsuline quittant les ribosomes, pénètre dans les cavités du réticulum endoplasmique et migre vers l'appareil de Golgi. Cette étape est très rapide et dure 10 minutes environ. Puis elle est convertie en insuline. *In vivo*, la conversion dure de 40 à 60 minutes et fait appel à un mécanisme protéolytique encore mal connu.

b) Devenir de l'insuline dans les cellules β

■ **Les granules d'insuline** apparaissent au microscope électronique sous la forme de petits sacs à double membrane contenant l'hormone. Ils sont répartis à peu près régulièrement dans le cytoplasme mais certains granules sont plus proches de la membrane cellulaire.

La cellule est d'autant plus riche en granules que la synthèse a été stimulée (par le glucose par exemple) et se dégranule lorsque la sécrétion a eu lieu.

■ **La sécrétion d'insuline :**

– L'émioctose. Un certain nombre d'observations au microscope électronique permettent de dire que la membrane du granule fusionne avec celle de la cellule β . La membrane commune disparaît alors et la molécule d'insuline est éjectée hors du sac (et de la cellule) dans le capillaire intercellulaire (émioctose).

– En fait, il y aurait deux « pools » de granules :

- l'un, rapidement mobilisable, serait responsable de la sécrétion aiguë d'insuline (« pool » de stockage) ;
- l'autre, moins facilement sécrété, maintiendrait constant le niveau du « pool » précédent et permettrait la sécrétion basale d'insuline (à jeun) ou après stimulation prolongée de la cellule β (« pool » de synthèse).

c) Insuline circulante

■ **Les méthodes de dosage.** La détection d'insuline circulante peut se faire par deux méthodes :

– **Les méthodes biologiques** sont basées sur l'activité hypoglycémiant de l'insuline :

– *L'abaissement provoqué de la glycémie chez le lapin.* Cette méthode a permis d'établir un étalon international et de comparer l'activité de diverses préparations d'insuline.

L'unité d'insuline est le tiers de la quantité nécessaire pour abaisser à 0,45 g/l, en 2 à 4 heures, la glycémie d'un lapin de 2 kg, à jeun depuis 24 heures.

Les préparations d'insuline titrent environ 22 à 27 unités par mg. L'étalon international actuel titre 25 u/mg.

– *La consommation de glucose par les cellules.* Ce sont surtout les cellules graisseuses du diaphragme ou de l'épididyme de rat qui sont utilisées.

Dans le premier cas, l'activité insulinoïque n'est pas forcément identique sur ces deux types de cellules.

– **Les méthodes radio-immunologiques**, beaucoup plus sensibles que les précédentes, dosent véritablement une *quantité* d'insuline circulante, mais sans tenir compte de l'activité biologique éventuelle de l'hormone.

C'est cette méthode qui est utilisée en pratique clinique car plus facile et plus précise que les précédentes.

■ **Les résultats :**

– **La sécrétion journalière.** Un adulte normal sécrète environ 0,8 à 1 u./kg d'insuline par 24 heures en moyenne. Cette sécrétion permet de métaboliser environ 200 à 240 g de glucose par 24 heures, ce qui représente la consommation habituelle de sucre (et le débit glucosé hépatique). (1 unité d'insuline « métabolise » suivant les conditions physiologiques 3 à 7 g de glucose.)

– **L'insulinémie de base.** A l'état de jeûne, la quantité d'insuline circulante est d'environ 5 à 25 $\mu\text{U/ml}$ de plasma pour un sujet de poids normal. Cette quantité est variable selon les méthodes de dosage, mais faiblement.

– **L'insulinémie post-prandiale.** Le repas fait obligatoirement monter les taux de l'insulinémie, mais de façon différente suivant la nature du repas. Ainsi :

- Après un repas normal mixte, l'insulinémie est d'environ 100 à 160 $\mu\text{U/ml}$.
- Après un repas uniquement glucidique (épreuve d'hyperglycémie provoquée) *per os*, les chiffres moyens sont les suivants (tab. XXVI).

Tableau XXVI

Temps mn	Insulinémie $\mu\text{U/ml}$	Glycémie	
		g/l	mmol/l
0	10 à 20	0,90	4,95
30	30 à 50	1,50	8,30
60	60 à 80	1,30	7,20
90	30 à 50	1,10	6,10
120	20 à 30	1	5,55

(Ces variations peuvent être beaucoup plus brutales si le glucose est administré par voie veineuse.)

– **L'insulinémie en pathologie.** Le dosage de l'insulinémie n'a de valeur en pratique que s'il est fait sous stimulation et associé au dosage de la glycémie. Une seule exception : l'hypoglycémie organique par tumeur insulino-sécrétrice du pancréas, où les chiffres peuvent atteindre des valeurs très élevées à jeun (≥ 100 à 150 $\mu\text{U/ml}$).

Dans tous les autres cas, la dynamique de l'insuline peut être altérée de la façon suivante :

- valeurs élevées dans l'obésité ;
- valeurs basses et retardées dans le diabète insulino-prive ;
- valeurs basses ou élevées dans le diabète de la maturité mais également retardées.

■ **Le transport de l'insuline.** La quasi-totalité de l'insuline circule sous forme libre et monomère.

Les protéines plasmatiques ont en effet très peu d'affinité pour l'insuline (moins de 2 % semblent fixés sur les protéines). Cette notion infirme les données « classiques » dues aux erreurs inhérentes aux méthodes biologiques.

■ **La demi-vie de l'insuline** est très courte : 3 à 9 minutes selon les auteurs. Ceci explique la rapidité d'action de l'insuline injectée par voie veineuse (début d'action au bout de 10 à 20 minutes) et même par voie sous-cutanée (début d'action : 20 à 30 minutes après l'injection).

■ **L'espace de diffusion.** Le volume de diffusion de l'insuline correspond dans l'ensemble à celui des liquides extra-cellulaires. Le transport de retour, une fois que l'insuline a franchi la barrière capillaire, est assuré par les lymphatiques. De plus, l'insuline ne franchit pas la barrière placentaire.

d) Catabolisme de l'insuline

■ **Le foie** catabolise environ 50 % de l'insuline à chaque passage vasculaire, essentiellement en réduisant les ponts disulfures (action de la glutathion-insuline-transhydrogénase). La protéolyse des chaînes A et B se fait ensuite sous l'action de peptidases.

D'autres tissus peuvent cataboliser l'insuline : rein, pancréas, testicules, placenta surtout.

■ **L'élimination de l'insuline :**

– La bile contient une quantité importante d'insuline (100 μ U/ml au niveau vésiculaire).

– Le rein filtre et excrète l'insuline, mais une réabsorption importante semble avoir lieu au niveau du tube proximal.

Les diabétiques voient leurs besoins en insuline exogène diminuer en cas d'insuffisance rénale chronique : ceci est dû à la diminution de la filtration glomérulaire, ce qui entraîne une insulinémie plus élevée.

■ **Les inhibiteurs de l'insuline circulante.** La diminution de l'activité de l'insuline dans certaines formes de diabète sucré a fait rechercher des inhibiteurs de son activité :

– L'insulinase de Mirsky, enzyme produite par le foie et qui dégraderait l'insuline, est très discutée.

– La *synalbumine* (Vallance-Owen) serait une substance migrant avec les albumines et qui serait présente au cours du diabète sucré. Sa structure serait proche de celle de la chaîne B de l'insuline. D'autres auteurs n'ont pas confirmé les conceptions de Vallance-Owen.

– L'élévation du taux du *cortisol plasmatique* et surtout de la *somathormone* diminue l'activité de l'insuline mais moins au niveau circulant qu'au niveau du mécanisme d'action cellulaire.

e) Régulation de l'insulino-sécrétion

■ **Les facteurs stimulant l'insulino-sécrétion.** Ces facteurs sont nombreux et leurs modes d'action peuvent être différents : certains, comme le glucose, agissent à la fois sur la synthèse et la libération de l'insuline ; d'autres n'agissent que sur ce dernier facteur.

– **Le glucose :**

– C'est le facteur régulateur majeur en physiologie :

– Par voie intra-veineuse : le glucose déclenche deux pics d'insulino-sécrétion, l'un rapide au bout de deux minutes qui redescend assez vite, l'autre qui débute vers la 10^e minute et atteint son maximum entre 30 et 60 minutes. De plus, la quantité d'insuline libérée croît proportionnellement à la concentration du glucose jusqu'à un plafond.

– Par voie orale : le glucose déclenche l'insulino-sécrétion dès qu'il arrive au contact du duodénum. La réponse insulino-sécrétoire est beaucoup plus importante et plus prolongée que par voie veineuse bien que les glycémies soient plus basses : ceci suggère une double action insulino-sécrétoire du glucose, directe et indirecte par le biais d'hormones stimulantes d'origine digestive.

– **Mode d'action du glucose.** Le glucose pénètre librement à l'intérieur de la cellule β . Là, il suit le cycle glycolytique aérobie et anaérobie qui semble indispensable à son action. Ainsi, les substances bloquant ce cycle : mannoheptulose, 2-désoxyglucose, et 6 amino-nicotinamide suppriment la sécrétion d'insuline induite par le glucose.

Celui-ci provoque à la fois : la libération aiguë des granules d'insuline, la synthèse de l'insuline par la cellule β .

– **Les autres sucres.** Le mannose est également un puissant sécrétagogue de l'insuline, par contre le fructose et le galactose semblent inefficaces.

– **Les lipides.** Les acides gras libres du plasma peuvent induire une insulino-sécrétion, mais n'ont peut-être pas un rôle physiologique essentiel chez l'homme.

– **Les protéines et acides aminés.** Cochrane découvrit en 1956 l'hypoglycémie à la leucine chez certains enfants « leucine-sensibles ». Ce phénomène fut rapidement rapporté à un hyperinsulinisme déclenché par cet acide aminé. Depuis, on a mis en évidence l'action insulino-sécrétrice de divers autres acides aminés. Dans l'ordre de puissance décroissante on trouve : arginine, lysine, leucine, phénylalanine, valine.

La sécrétion insulinique ainsi provoquée est biphasique et laisse supposer que le mode d'action est double, portant à la fois sur la synthèse et la libération de l'hormone.

– **Les facteurs hormonaux et nerveux.** Parmi les facteurs hormonaux susceptibles de déclencher l'insulino-sécrétion, certains sont douteux ou seulement suspectés tels la sécrétine, la pancréatozymbine d'origine intestinale, la STH, le cortisol.

D'autres méritent une mention spéciale :

– **La gastrine**, en particulier celle qui serait sécrétée par les cellules D (ou α_2) du pancréas endocrine.

– **Le glucagon** est capable de déclencher une puissante insulino-sécrétion (qui viendrait en quelque sorte compenser l'élévation de la glycémie consécutive à la glycogénolyse que le glucagon provoque). L'activation de l'adényl-cyclase serait le mécanisme essentiel déclenchant l'émicytose des granules d'insuline.

– **Les substances β -stimulantes** provoquent également une insulino-sécrétion importante.

– **Le système parasympathique.** Longtemps niée, l'action insulino-sécrétrice de la stimulation du X est actuellement bien admise. Elle explique en particulier les hypoglycémies des sujets « vagotoniques ». Le mécanisme d'action en est, par contre, mal connu encore.

– **Les facteurs pharmacologiques.** L'insulino-sécrétion due aux *sulfamides hypoglycémisants* est particulièrement intéressante par ses applications dans la thérapeutique du diabète sucré. Le mécanisme d'action des « sulfamides hypoglycémisants » semble être essentiellement une libération massive de granules d'insuline.

■ **Les facteurs inhibant la sécrétion d'insuline :**

– **La somatostatine**, sécrétée par l'hypothalamus et par les cellules D du pancréas, inhibe puissamment la sécrétion de l'insuline.

- Certains agents détruisent l'organisation de la cellule β :
 - *L'alloxane*, connu depuis 1943, est régulièrement employé pour obtenir des animaux diabétiques car il détruit complètement l'organisation de la cellule β . Sa toxicité hépatique et cardiaque en limite l'emploi à l'expérimentation.
 - *La streptozotocine*, agent antitumoral, agit de façon analogue à l'alloxane. On peut empêcher cette action par l'administration préalable de nicotinamide. Elle est utilisée dans le traitement de certains hyperinsulinismes tumoraux non opérables.
- D'autres agents agissent sur le métabolisme de la cellule β :
 - *Le diazoxide*, puissant agent hyperglycémiant (et hypotenseur), réduit considérablement la sécrétion d'insuline. L'un des mécanismes d'action serait la déplétion en AMP cyclique, empêchant l'extrusion des granules.
 - *L'adrénaline* bloque la sécrétion d'insuline en agissant sur un récepteur α qu'elle stimule, abaissant l'AMP cyclique (contrairement à son action cardiaque ou hépatique, où elle élève les taux d'AMP cyclique).
 - *La phénytoïne, la dopamine, les diurétiques thiazidiques* diminuent également la sécrétion d'insuline.

f) Actions physiologiques de l'insuline

L'insuline a pour principal rôle de permettre à l'organisme d'utiliser ses sucres, essentiellement le glucose. C'est l'hormone qui permet donc la pénétration cellulaire du glucose et son stockage éventuel principalement au niveau du foie.

Mais l'action de l'insuline est plus ubiquitaire, agissant aussi sur les graisses et les protides : c'est l'hormone par excellence de l'anabolisme lipidique et protidique.

■ Action sur le glucose :

- *L'insuline favorise la pénétration cellulaire du glucose* (fig. 53). La plupart des cellules de l'économie sont intéressées mais c'est surtout au niveau des cellules musculaires et adipeuses que l'insuline joue un rôle fondamental.

L'hormone se fixe sur des sites récepteurs spécifiques sur la membrane cellulaire et active les « transporteurs de glucose », dont la nature n'est pas encore exactement connue.

Un certain nombre d'organes n'ont pas besoin d'insuline pour assimiler le glucose : ainsi en est-il du cerveau, du rein et du foie.

- *l'insuline favorise la glycogénogenèse hépatique* en agissant sur le système de la glycogéno-synthèse, et en bloquant la glycogénolyse.

On conçoit qu'un déficit en insuline s'accompagne d'une hyperglycémie par non consommation de glucose.

■ **Action sur les graisses.** L'insuline agit de façon majeure sur la synthèse des graisses au niveau du foie (elle est réduite de 90 % dans le diabète) et sur leur mise en réserve dans la cellule adipeuse.

Synthèse et stockage des graisses à partir des glucides sont des phénomènes fondamentaux et sont liés au fait que l'insuline favorise la voie glycolytique d'Embden-Meyerhof : celle-ci fournit l'énergie sous forme de NADH nécessaire à la synthèse lipidique.

■ **Action sur les protéides.** L'insuline est puissamment anabolisante au niveau de la plupart des tissus. Elle participe à la formation des glycoprotéines de structure en particulier au niveau des parois vasculaires.

Ainsi, une des conséquences de la carence en insuline serait le développement d'altérations des moyens et surtout des petits vaisseaux et des capillaires (microangiopathie).

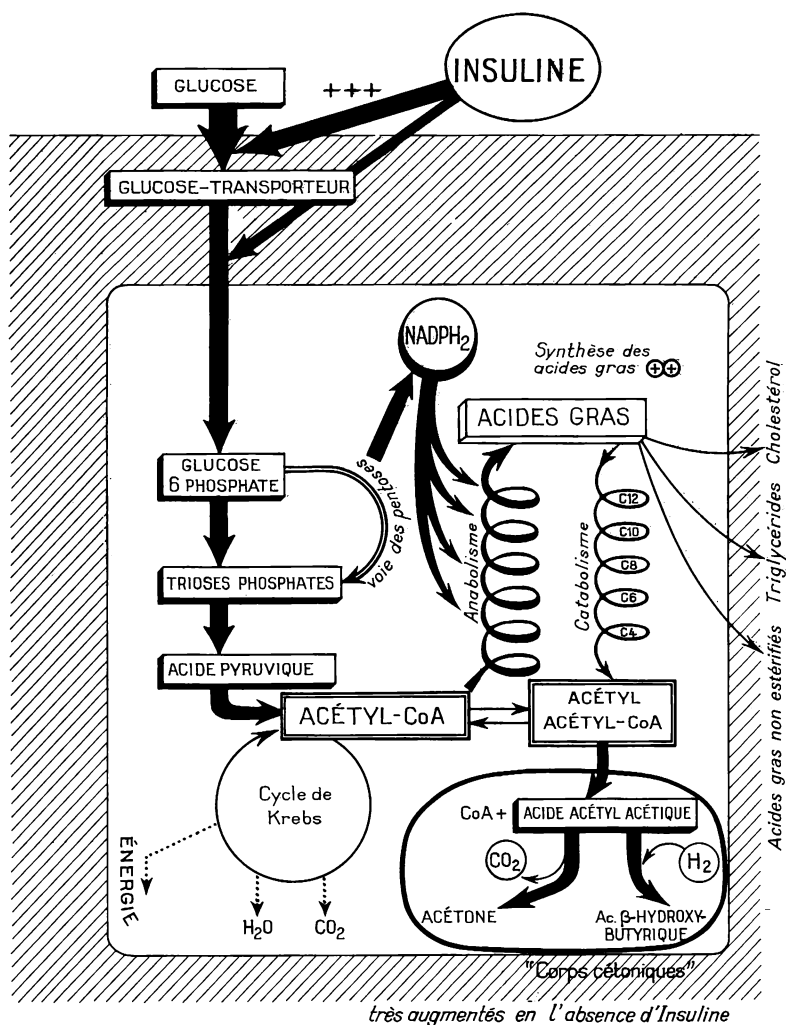


FIG. 53. – Pénétration cellulaire du glucose.

■ **Mécanisme d'action de l'insuline** : les connaissances sont encore incomplètes mais d'importants progrès ont été faits ces dernières années : l'insuline agit par interaction avec des récepteurs spécifiques situés à la surface des cellules. Tous les récepteurs étudiés sont formés de deux sous-unités de PM 125.000 et très sensibles aux enzymes protéolytiques, et de deux sous-unités de PM 90.000. Les quatre sous-unités sont liées en configuration symétrique par des ponts disulfurés. Une fois fixée sur les récepteurs l'insuline agit en activant une protéase membranaire qui catalyse elle-même la libération d'un médiateur peptidique. Ce dernier provoque alors les actions intra-cellulaires vues plus haut.

Ces notions expliquent que l'on peut rencontrer en pratique deux types de diabète : ceux qui sont dus à une carence absolue en insuline et ceux qui sont liés à une atteinte des récepteurs : ceux-ci peuvent être diminués en nombre et/ou insensibles à l'action de l'insuline. Ces deux derniers phénomènes sont associés dans le diabète de l'obèse.

III. – SYSTÈME HYPERGLYCÉMIANT

1° *Adrénaline*

L'adrénaline est l'hormone hyperglycémiant à court terme par excellence. Elle provoque une glycogénolyse massive, une libération immédiate et importante de glucose hépatique déversé dans le sang.

Elle active le système des phosphorylases et de la phosphatase hépatique et s'oppose donc physiologiquement à l'insuline. Elle freine de plus la sécrétion d'insuline en agissant directement au niveau du pancréas.

Les β -bloquants qui s'opposent aux actions périphériques de l'adrénaline masquent les signes cliniques de l'hypoglycémie induite par l'insuline.

2° *Glucagon*

Le glucagon agit à la manière de l'adrénaline sur le foie, en activant par l'intermédiaire de l'AMP cyclique, le système des phosphorylases.

Il est extrêmement actif puisqu'une dose de 0,7 $\mu\text{g/kg}$ est suffisante pour doubler le taux de la glycémie. (Il faut 25 fois plus d'insuline pour obtenir une baisse équivalente du glucose sanguin).

On conçoit qu'en l'absence de lésions du foie, le glucagon soit utilisé dans le traitement d'urgence des hypoglycémies (mais le glucagon est également un puissant stimulant de la sécrétion d'insuline en agissant directement au niveau de la cellule β comme nous l'avons vu).

3° *Cortisol*

Le cortisol est hyperglycémiant à « long terme » car il provoque une inversion de la glycolyse et donc une inflation glucidique de l'organisme. En particulier, l'accumulation de glucose-6-phosphate intracellulaire est considérable (surtout au niveau du foie).

De plus, le cortisol a une action anti-insuline propre.

4° Somathormone

L'action de la STH sur le métabolisme des sucres est complexe. A faible dose, la STH provoque une augmentation de l'entrée du glucose dans le muscle et la sécrétion de l'insuline. De plus, elle provoque au niveau du foie la synthèse de somatomédine que certains considèrent comme une substance hypoglycémiante.

A forte dose, la STH provoque une hyperglycémie en inhibant la fixation tissulaire de l'insuline et en provoquant une hypersécrétion de glucagon donc une glyco-génolyse. De plus, un des composants de la STH a une action anti-insulinique directe.

5° Autres facteurs hormonaux

Ils ont peu d'intérêt à l'état physiologique mais peuvent provoquer des troubles dans certains cas pathologiques : thyroxine, somatotropine d'origine placentaire, œstrogènes à forte dose.

II. – DIABÈTE SUCRÉ NON COMPLIQUÉ

A. – GÉNÉRALITÉS

I. – HISTORIQUE – ÉVOLUTION DES IDÉES

Le diabète sucré est connu depuis l'Antiquité puisque 30 ans avant Jésus-Christ, Celse décrit une maladie comportant une polyurie avec amaigrissement dangereux.

Plus tard, Arétée de Cappadoce décrit plus exactement cette maladie et lui donna son nom de diabète (diabetes = « passer au travers »).

Il fallut attendre Willis qui au ^{xv}^e siècle reconnut aux urines des malades leur goût sucré caractéristique « comme du miel ». Mais c'est Chevreuil qui en 1815 montra qu'il existait une glycosurie. Enfin, Langerhans en 1869 découvrit les cellules β du pancréas, mais le rapport avec le diabète sucré ne fut établi que par les travaux de Minkowski et Von Mehring.

L'ère moderne du diabète sucré commence avec la découverte en 1922 de l'insuline par Banting et Best.

La protéine est cristallisée en 1926 et la synthèse chimique est réalisée en 1963 par Meienhofer, et en 1964 par Katsoyannis.

Enfin, en 1967 Steiner découvre que la proinsuline est le précurseur de l'insuline.

C'est ainsi que depuis les années 20, le diabète sucré fut considéré comme une maladie métabolique liée à la carence en insuline, ce qui entraînait une hyperglycémie, glycosurie et évoluait spontanément vers l'acidocétose.

Il est évident que cette conception ne rendait pas compte de tous les faits :

– *Le diabète insulino-dépendant* ne représente qu'une fraction de la totalité des diabètes sucrés. Il survient essentiellement chez les sujets jeunes.

– *Il existe des diabètes de la maturité*, survenant le plus souvent chez des sujets obèses. La possibilité de faire des dosages d'insuline par la méthode radio-immunologique a montré que ces sujets, souvent, n'étaient pas carencés en insuline.

– *La micro-angiopathie*, c'est-à-dire la présence de lésions artériolo-capillaires particulières (dont les micro-anévrysmes au fond d'œil sont les plus caractéristiques), est commune à ces deux formes de diabète sucré. La micro-angiopathie ne va pas toujours de pair avec une carence insulinique importante et/ou une hyperglycémie massive.

Pourtant, l'évolution commune à tous les diabètes sucrés vers des complications « dégénératives » montre qu'il s'agit d'une maladie dont l'unicité est bien établie.

Dans ces conditions, le diabète sucré est considéré comme une maladie métabolique comportant un certain nombre de syndromes liés :

– *L'hyperglycémie*, ou tout au moins une forte diminution de la tolérance au glucose dont le facteur étiologique est la carence en insuline par « lésion » des cellules β langerhansiennes ou la diminution de l'action de l'insuline sur les récepteurs.

– *Une altération spécifique des vaisseaux ou micro-angiopathie diabétique* joue un rôle fondamental dans le pronostic de la maladie. Cette micro-angiopathie est certainement en rapport avec la carence insulinique⁽¹⁾ mais cette dernière n'en est probablement pas la seule cause. Le rôle de l'hérédité diabétique et des facteurs favorisant la micro-angiopathie est certainement très important.

II. – FRÉQUENCE – RÉPARTITION

Le diabète sucré est une maladie très fréquente puisque les différentes enquêtes de dépistage lui accordent une fréquence de 2,5 à 3 % de la population en Europe, aux USA, en Extrême-Orient.

Il existe quelques exceptions : la fréquence serait ainsi de 12 % à Malte et de 50 % chez les Indiens Pimas.

Compte tenu des diverses formes que peut revêtir le diabète sucré, le chiffre de 3 % sous-estime probablement la fréquence réelle de la maladie.

Dans l'ensemble, le diabète sucré frappe de façon à peu près équivalente les deux sexes. Il atteint plus fréquemment les hommes avant 40 ans (60 à 65 %), mais la proportion s'inverse ensuite.

III. – HÉRÉDITÉ

L'hétérogénéité génétique du diabète est maintenant solidement établie. Différentes études concernant les familles de diabétiques, les jumeaux, les

(1) J. Pirart a montré que la micro-angiopathie était d'autant plus sévère que le diabète était ancien et mal contrôlé.

maladies métaboliques et héréditaires associées au diabète sucré ainsi que les typages dans le système HLA permettent maintenant de séparer le diabète insulino-dépendant juvénile et les diabètes de la maturité. Dans le diabète insulino-dépendant juvénile, survenant très tôt dans l'existence il existerait une forme à prédominance immunologique où on retrouve les type HLA B8 et DW3, tandis que dans les formes plus précisément en rapport avec une agression de type viral on rencontrerait les groupes B15 et DW4. Il paraît actuellement évident qu'on ne peut attribuer au diabète sucré même juvénile un mode de transmission génétique simple, même si la constitution génétique joue un rôle majeur dans l'apparition de la maladie. Cette hétérogénéité paraît encore beaucoup plus marquée en ce qui concerne le diabète de la maturité non-insulino-dépendant.

Tableau XXVII – Risque théorique d'être porteur d'un gène diabétique (d'après Steinberg).

Côté paternel (ou maternel)	Côté maternel (ou paternel)	Risque théorique
1 parent	+ 1 parent	100 %
1 parent	+ 1 tante ou oncle	} 85 %
	1 grand-parent	
1 parent + 1 frère (sœur)		50 %
1 parent + 1 cousin germain		40 %
1 parent + 1 grand-parent		22 %
1 parent ou 1 grand-parent		14 %
1 frère (ou sœur)		9 %

IV. – PHYSIOPATHOLOGIE GÉNÉRALE DU DIABÈTE SUCRÉ

Les lésions entraînées par le diabète sucré sont pratiquement toutes en rapport avec la carence en insuline. Encore faut-il distinguer la carence aiguë en insuline déclenchant des troubles métaboliques graves et la carence chronique à l'origine de la micro-angiopathie diabétique (même si cette dernière reconnaît d'autres facteurs dans son développement).

1° Carence aiguë en insuline

Il s'agit d'un phénomène qu'on peut observer de façon spontanée au cours de l'évolution du diabète sucré, mais qui est parfois déclenché par une agression. La conséquence univoque de la carence aiguë en insuline est l'absence de pénétration intra-cellulaire de glucose (fig. 54). Ceci entraîne deux ordres de phénomènes :

– *Phénomènes extra-cellulaires* : l'accumulation de glucose provoque une hyperglycémie majeure qui entraîne elle-même une glycosurie massive. La conséquence de la glycosurie est une polyurie osmotique qui provoque rapidement une déshydratation malgré une polydipsie compensatrice.

– *Phénomènes intra-cellulaires* : l'absence de pénétration intra-cellulaire de glucose provoque une diminution du pool glucidique intra-cellulaire et l'énergie est alors fournie par une lipolyse intense qui nourrit ainsi le cycle de Krebs.

La lipolyse a deux conséquences : d'une part, une hyperlipidémie souvent importante (à cholestérol et/ou triglycérides) et, d'autre part, une accumulation d'acides cétoniques.

En effet, la lipolyse provoque une accumulation d'acétyl-co-enzyme A qui lui-même se condense en acide acétyl-acétique et acide β -hydroxybutyrique. L'envahissement de l'organisme par les acides cétoniques provoque une *acidose*. En effet, ces corps sont des acides forts et malgré une tentative de compensation par l'appareil respiratoire (responsable d'une polypnée ample et profonde) le pH d'abord conservé ne tarde pas à s'abaisser.

En conclusion, la déshydratation et l'acidose sont les deux phénomènes majeurs de la carence insulinique aiguë. Ce sont eux qui menacent la vie du diabétique.

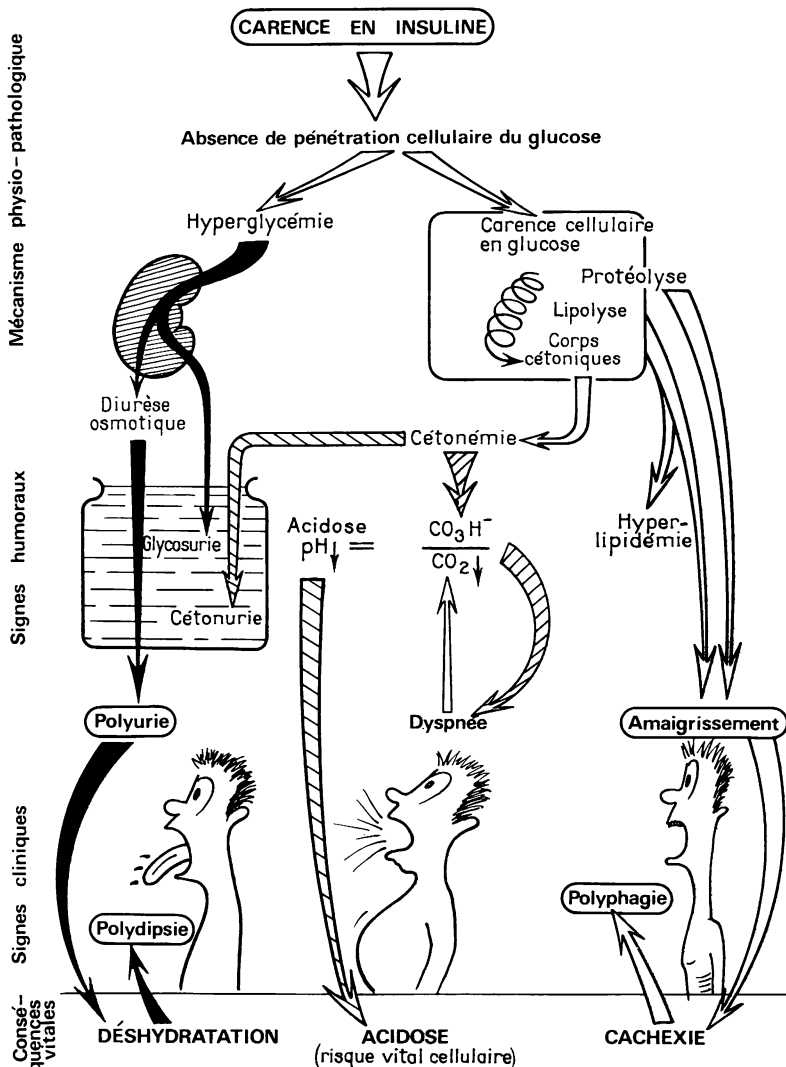


FIG. 54. – Schéma des conséquences de la carence en insuline.

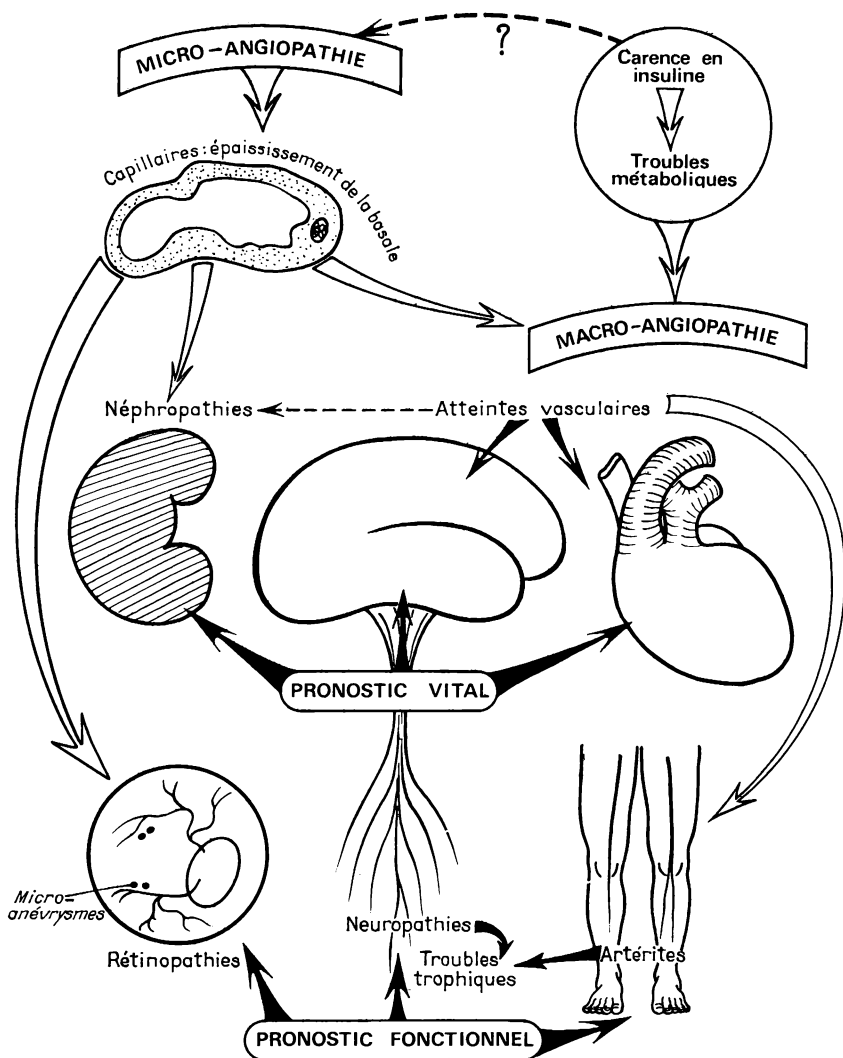


FIG. 55. – Angiopathie diabétique.

2^o Conséquence à long terme de la carence insulinique : la micro-angiopathie diabétique

■ **Conditions d'apparition :** la micro-angiopathie diabétique apparaît de façon pratiquement constante si l'évolution du diabète est suffisamment longue. Ceci est prouvé non seulement au cours des diabètes insulino-dépendants banals mais aussi au cours

des diabètes secondaires (hémochromatose, pancréatectomies) et au cours des diabètes expérimentaux. Par ailleurs, il semble exister une relation directe entre l'insuffisance du contrôle glycémique et la fréquence ainsi que la gravité de la micro-angiopathie.

■ **Points d'impact :** la micro-angiopathie diabétique frappe pratiquement tous les vaisseaux de l'organisme, mais de façon plus sélective le rein (importance vitale) et la rétine (importance fonctionnelle).

Il est évident que d'autres organes sont atteints, en particulier le système nerveux, le muscle et la peau.

■ **Mécanisme :** la micro-angiopathie diabétique correspond à une anomalie de la membrane basale des capillaires. En l'absence d'insuline, il semble que les longues chaînes polypeptidiques formant la membrane basale soient modifiées dans leur structure. Les radicaux hydroxyllysine deviennent plus nombreux, permettent de fixer des chaînes latérales courtes formées de deux sucres, le glucose et le galactose.

Par ailleurs, il existe une activité accrue de l'enzyme permettant sur ces chaînes courtes de fixer le deuxième sucre (augmentation d'activité glucosyl-galactosyl-hydroxyllysine-transférase).

La conséquence univoque de ce trouble métabolique est une augmentation de l'épaisseur de la membrane basale qui comporte elle-même une anomalie importante de structure.

■ **Conséquences de la micro-angiopathie :** deux sont à signaler :

– *La fragilité de la membrane* entraîne d'une part la possibilité de se dilater et de former ainsi des micro-anévrysmes, d'autre part une hyper-perméabilité capillaire. L'une et l'autre sont la cause possible d'hémorragies.

– *L'épaississement des micro-vaisseaux* entraîne une diminution du courant sanguin et la possibilité de thromboses.

Ces deux éléments sont à la source d'une anoxie et d'une ischémie d'aval. On comprend ainsi que la micro-angiopathie diabétique entraîne de manière extrêmement fréquente une perte fonctionnelle du tissu en aval des vaisseaux atteints.

3° Déficits immunitaires

La fréquence des infections, quel qu'en soit le lieu au cours du diabète, a démontré qu'il existait un déficit immunitaire. En effet, il n'est plus possible de retenir la seule hyperglycémie comme cause de ces infections.

4° Facteurs hypothétiques

Il existe indiscutablement des diabètes sucrés insulino-dépendants mal contrôlés depuis des années sans pratiquement de micro-angiopathie et, d'autre part, des diabètes sucrés de découverte récente dont les glycémies sont facilement contrôlées et comportant une micro-angiopathie sévère.

Sans nier le rôle de la carence insulinique chronique et de l'absence de pics d'hyperglycémie post-prandiaux, il paraît nécessaire d'ajouter à l'origine des complications graves du diabète l'existence de « facteurs permissifs » qui conditionnent en partie l'évolution générale et le pronostic lointain de la maladie.

V. – CLASSIFICATION DU DIABÈTE SUCRÉ

Le problème majeur posé par le diabète est celui de la prévention des complications à long terme et donc du traitement à appliquer. Dans ces conditions il est absolument primordial de pouvoir répondre à cette simple question : qui est diabétique ?

Plusieurs classifications avaient été proposées dans le passé. Nous adopterons celle qui est actuellement admise au plan international et qui résulte de la confrontation des expériences de nombreux diabétologues réunis en 1979. Cette classification est adoptée par l'O.M.S. Il est souhaitable que les médecins adoptent tous le même langage.

■ **Le diabète déclaré (ou diabète ouvert).**

Il est caractérisé par une **hyperglycémie** évidente, c'est-à-dire supérieure à 1 g 40/l à jeun (dans le plasma) ou 7,8 mmol/l au moins à **deux reprises**. Dans ce cas aucun autre examen de dépistage n'est nécessaire. Le sujet est certainement diabétique avec les risques que cela implique et une **recherche des complications** est d'emblée nécessaire.

Encore faut-il distinguer deux cas bien différents au plan pratique :

- le diabète **insulinodépendant** (du sujet jeune la plupart du temps). Caractérisé par une évolution spontanée vers l'amaigrissement, la fonte musculaire et la céto-acidose et dont le traitement urgent est l'administration d'insuline.
- le diabète **non insulinodépendant** (le plus souvent de la maturité) qui dans la majorité des cas est un diabète du sujet en surcharge pondérale.

La recherche des complications à long terme est nécessaire, mais le traitement consiste surtout à normaliser le poids.

Il est clair que dans les deux cas une glycosurie peut exister dès lors que la glycémie dépasse le « seuil rénal » qui est habituellement de 1 g 80/l (10 mmol/l).

■ **Anomalie de la tolérance au glucose ou diabète ?**

Dans certains cas le diagnostic de diabète **n'est pas évident** parce que la glycémie à jeun est comprise entre 1 g 20/l (6,7 mmol/l) et 1 g 40/l (7,8 mmol/l). C'est dans ces cas que l'épreuve d'hyperglycémie par voie orale (HGPO) est utile. Faite avec 75 g de glucose, si la **glycémie** au bout de 2 heures est **supérieure** à 11 mmol/l (2 g/l), le diabète est certain. Lorsque la glycémie, à la 2^e heure de l'épreuve est comprise entre 1 g 40/l et 2 g/l (7,8 mmol à 10 mmol/l) il s'agit d'une diminution de la tolérance au glucose. (V. Hyperglycémie provoquée par voie orale p. 514.)

■ **Le diabète potentiel (haut risque diabétique).** Il s'agit de personnes chez lesquelles le risque diabétique peut être apprécié sur des notions génétiques et/ou obstétricales :

- jumeau de diabétique ;
- enfant issu de deux parents diabétiques ;
- enfant issu d'un parent diabétique et ayant un collatéral diabétique direct de l'autre côté parental (grand-parent, oncle, tante, cousin germain) ou ayant un frère ou une sœur diabétique ;
- mère ayant donné naissance à un enfant dont le poids de naissance était supérieur à 4,500 kg (4 kg pour certains auteurs) ;
- mère ayant donné naissance à un enfant mort-né avec hyperplasie des îlots de Langerhans, en l'absence d'incompatibilité sanguine fœto-maternelle.

VI. - ÉVOLUTION GÉNÉRALE DE LA MALADIE DIABÉTIQUE

■ *Le diabète déclaré*

Qu'il soit diagnostiqué sur l'élévation des glycémies à jeun, l'anomalie de l'épreuve d'hyperglycémie provoquée ou les signes cliniques et biologiques évidents, le diabète patent évolue vers deux ordres de complications :

- à court terme l'insulinodépendance et éventuellement l'acido-cétose,
- à long terme les complications dégénératives : la macro-angiopathie, c'est-à-dire l'atteinte artérielle, est plus fréquente et plus précoce chez le diabétique mais c'est surtout la micro-angiopathie qui est spécifique du diabète et qui menace les petits vaisseaux de l'œil, du rein et plus accessoirement les autres viscères qui fait peser la plus lourde menace sur l'avenir du diabétique.

Nous reverrons plus loin ces deux types de complications.

Cependant il faut insister sur le fait que les risques ne sont pas les mêmes suivant l'âge et l'ancienneté du diabète :

- *chez le sujet jeune* c'est surtout l'insulinodépendance à court terme et l'acidocétose qui sont la principale menace. De plus les complications à long terme sont surtout au plan fonctionnel l'atteinte de l'œil et du système nerveux et au plan vital l'atteinte du rein qui sont de loin les plus fréquentes ;
- *chez le sujet plus âgé* surtout à partir de 40 ans le diabète est beaucoup moins souvent insulinodépendant. Cependant les complications dégénératives existent mais la néphropathie est beaucoup moins fréquente et menaçante que chez le sujet jeune. En revanche les complications artérielles sont plus graves.

■ *L'intolérance au glucose*

Le pronostic demeure imprévisible. Au cours de l'évolution et indépendamment de tout traitement, l'anomalie de l'hyperglycémie provoquée peut disparaître totalement, rester inchangée, évoluer vers le diabète patent. Mais ce n'est que dans 3 % des cas environ que l'on assiste chaque année à cette évolution irréversible.

C'est surtout pour cette raison qu'il est apparu indispensable de supprimer les classifications du diabète qui avaient cours jusqu'à ces derniers temps, car le qualificatif de diabétique a une répercussion psychologique et souvent sociale très fâcheuse chez des sujets qui dans la majorité des cas ne deviendront pas diabétiques.

■ *Au cours de la grossesse*

Une anomalie de la tolérance au glucose suivant les critères définis ci-dessus implique des risques gestationnels et surtout fœtaux identiques à ceux du diabète ouvert. Dès lors cette simple anomalie justifie des mesures identiques à celles à mettre en œuvre au cours du diabète patent.

EN RÉSUMÉ

Les critères du diagnostic du diabète sont maintenant basés sur des études prolongées et prospectives qui permettent d'évaluer les risques à long terme :

■ **La glycémie à jeun est** le critère majeur de dépistage :

- les sujets dont la glycémie est supérieure à jeun à deux reprises :
 - 1 g 20/l dans le sang veineux total : 6,7 mmol/l
 - 1 g 40/l dans le plasma : 7,8 mmol/l
 - 1 g 20/l dans le sang capillaire : 7,8 mmol/l
- sont certainement diabétiques. Aucun autre examen n'est nécessaire.

LA MALADIE DIABÉTIQUE

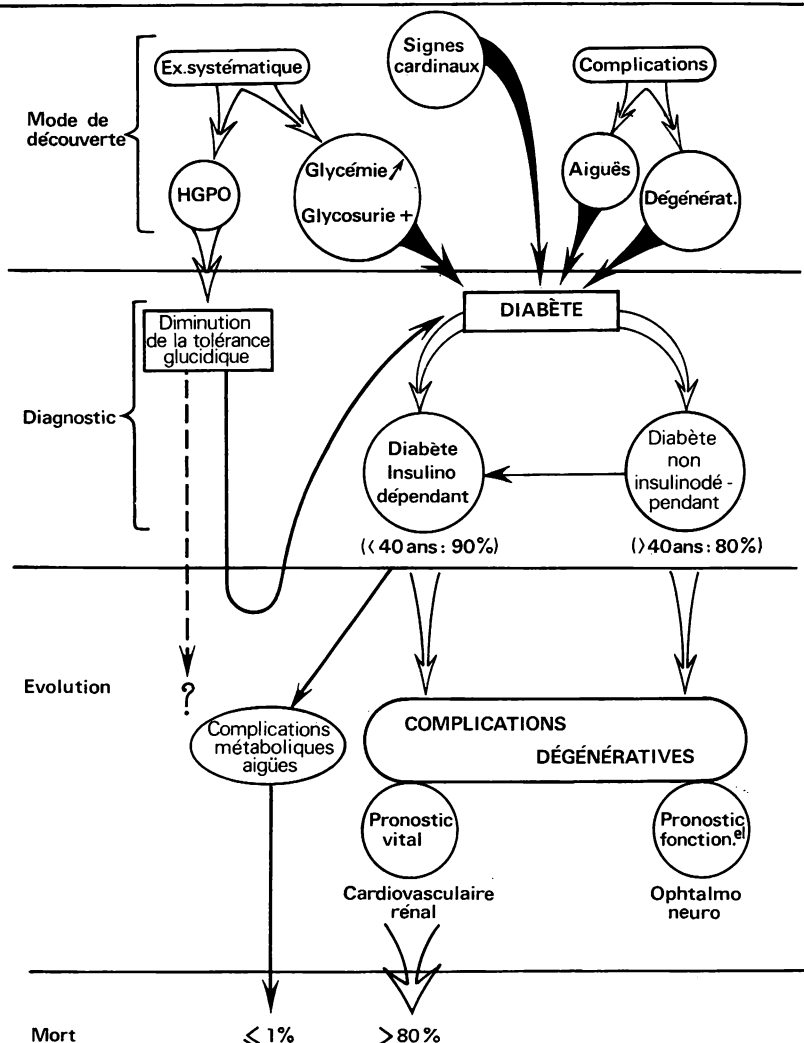


FIG. 56. - Tableau de la maladie diabétique : diverses possibilités évolutives.

■ **Une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale** est nécessaire dans certains cas : hérédité diabétique, obésité, anomalies gravidiques susceptibles d'être dues à un diabète, athérosclérose précoce, anomalies métaboliques portant sur les glucides : hypoglycémie fonctionnelle post stimulative ; les lipides : hypertriglycéridémie ; l'acide urique : hyperuricémie.

L'épreuve d'HGPO peut être également demandée lorsque les glycémies à jeun sont discordantes (en revanche elle est totalement inutile lorsque les glycémies dépassent les critères déjà cités).

B. – EXAMEN CLINIQUE D'UN DIABÉTIQUE

L'examen clinique d'un diabétique est nécessairement long, au moins la première fois, car il vise à deux buts essentiels : caractériser le type de diabète et apprécier le retentissement sur les différents appareils.

Le traitement et le pronostic découlent de cet examen qui procède donc en deux étapes : analytique et synthétique.

I. – EXAMEN ANALYTIQUE DU DIABÉTIQUE

1° Histoire de la maladie

■ **L'âge de découverte** est un point fondamental étant donné la « frontière des 40 ans » séparant statistiquement les diabètes insulino-dépendant des autres formes de la maladie.

■ **Les modalités de découverte** sont intéressantes à préciser car elles ont une certaine incidence pronostique :

– **Bilan systématique** clinique ou biologique (glycémie ? glycosurie ?) à l'occasion d'un examen de routine (école ?, service militaire ?, organisme professionnel ?).

– **Évolution rapide** manifestée par des signes cardinaux (polyuro-polydipsie, amaigrissement avec polyphagie ?) ou même **décompensation acido-cétosique ?**

– **Complication aiguë**, infection pulmonaire, cutanée, urinaire, ou accident oculaire ou coronarien brutal.

– **Complications dites « dégénératives »**, en particulier cardio-vasculaires ou neurologiques.

■ **L'évolution de la maladie** en tenant compte non seulement des éléments pathologiques que nous venons de voir mais également de l'état général du malade (*le poids* est un facteur essentiel à considérer) et de l'évolution biologique.

L'ancienneté du diabète, la survenue de complications et la notion d'un déséquilibre biologique prolongé et permanent sont des éléments de gravité. Il faut donc s'enquérir :

– **Des traitements suivis** : régime, insuline (type, posologie) ou sulfamides hypoglycémisants (type, dose), biguanides.

– *Des résultats* qui doivent être envisagés par rapport à la qualité de la surveillance. Le diabétique est-il bien éduqué ? a-t-il un carnet de surveillance ? quelle est la fréquence des contrôles biologiques ? y a-t-il eu des accidents intercurrents (hypoglycémie, acidocétose) ?

2° Antécédents

Ils doivent être particulièrement fouillés à la recherche des antécédents génétiques et des facteurs déclenchant ou aggravant le diabète.

■ **L'histoire génétique.** Le poids de naissance du sujet est capital à considérer (au-delà de 4,500 kg, la mère était probablement diabétique). Mais il faut aussi rechercher la notion d'un diabète chez les parents et les grands-parents (côtés paternel, maternel ou bilatéral ?) et dans la fratrie. Il est important de noter aussi si les cousins germains sont ou non atteints, car en matière de diabète les caractères génétiques sont très variables, tant en ce qui concerne les personnes atteintes que l'expression clinique.

■ Les facteurs déclenchants ou aggravants :

– **Étiologie.** Les principaux éléments invoqués dans l'étiologie du diabète sucré insulino-dépendant : l'hérédité, le type HLA (BW 8, DRW 3, etc...), une agression virale (en particulier coxsackie, oreillons) et des facteurs immunologiques (anticorps anti-ilots de Langerhans).

– **Facteurs physiologiques.** Deux sont importants : la *puberté* et surtout la *grossesse*, donc il faudra préciser le déroulement (albuminurie ? hypertension ?) et l'accouchement (facile ? difficile ? poids des enfants à la naissance).

– **Facteurs pathologiques.** Ils doivent tous être notés (médicaux et chirurgicaux, plaies et délais de guérison), sachant que certains sont plus importants : affections digestives (pancréatite), endocrinienne (acromégalie, hypercorticisme, phéochromocytome), métabolique (goutte, hémochromatose), dont on recherchera le caractère familial, affections virales, et même les traumatismes psychiques qui peuvent révéler ou déclencher la maladie.

– **Facteurs médicamenteux.** On n'oubliera jamais de faire préciser au diabétique s'il a suivi des traitements « diabétogènes » surtout s'il s'agit d'hormones, les corticoïdes essentiellement, mais aussi les œstrogènes, les diurétiques thiazidiques et les diurétiques de l'anse, la phénytoïne à forte dose.

3° Examen clinique proprement dit

■ **L'appréciation de l'état général** est importante et il est essentiel de noter la taille, le poids et d'évaluer la notion d'un amaigrissement récent, rapide ou non, ou au contraire d'une obésité.

■ **Parmi les signes fonctionnels**, seules la polyuro-polydipsie et la polyphagie sont directement en rapport avec l'hyperglycémie, les autres étant en rapport avec les atteintes viscérales.

■ **L'examen physique** doit être absolument complet, et il est bon de disposer d'un schéma général sur lequel on indiquera les principales lésions. En fait trois appareils doivent être au premier plan des préoccupations :

– **L'appareil cardio-vasculaire.** Au niveau du cœur, la recherche d'insuffisance coronaire, d'infarctus, du retentissement d'une hypertension, doit être clinique, radiologique, électrique.

Au niveau des vaisseaux périphériques, la prise de la pression artérielle, la palpation des pouls et la mesure de l'indice oscillométrique, l'étude de l'effet Doppler sont des gestes indispensables.

– **L'appareil urinaire.** Outre la palpation des fosses lombaires, le toucher rectal et/ou vaginal, il est nécessaire de noter la présence éventuelle de troubles mictionnels (dysurie, pollakiurie). La notion d'infections urinaires à répétition est un élément péjoratif du pronostic.

Biologiquement il est utile de demander systématiquement : un examen cyto bactériologique des urines, une recherche de la protéinurie avec dosage sur 24 h, un dosage de la créatininémie.

– **Le système nerveux.** La recherche d'une neuropathie est un des temps importants de l'examen.

– *L'abolition des réflexes ostéo-tendineux* rotuliens et achilléens est d'une grande fréquence.

– Toutefois, c'est par l'examen de la sensibilité, de la motricité, de la trophicité que l'on mettra en évidence *une neuropathie périphérique* dont les types peuvent être diversement associés (neuropathie sensitive, sensitivo-motrice, trophique, telle qu'un mal perforant plantaire). La neuropathie peut frapper les paires crâniennes dont l'examen est nécessaire.

– *La neuropathie végétative* doit être également recherchée :

– au niveau digestif : par la recherche d'une diarrhée motrice ;

– au niveau génital : sur la notion d'une impuissance ;

– au niveau urinaire : sur la notion d'une incontinence sphinctérienne vésicale.

– Enfin, *un accident vasculaire cérébral* peut être responsable de séquelles neurologiques. Une mesure de la vitesse de conduction nerveuse et de l'index de sensibilité de Hoffmann peuvent être demandés lorsque l'examen clinique est apparemment normal.

– **Les autres appareils** doivent être explorés de la même façon. Signalons surtout :

– *L'examen cutané à la recherche de lésions infectieuses* et surtout de lésions spécifiques telles que *les diabétides*, auxquelles on peut rattacher le *prurit ano-vulvaire*.

La recherche de lipodystrophies insuliniques doit être systématique chez les diabétiques déjà traités.

– *L'examen ostéo-articulaire* ne sera pas négligé à la recherche de lésions trophiques, surtout au niveau du pied. Des radiographies peuvent s'avérer très utiles.

– *Les organes hématopoïétiques* : recherche d'une hépatosplénomégalie ; palpation des aires ganglionnaires.

– *L'examen endocrinien* : l'on sait le retentissement des maladies thyroïdiennes, surrénales, hypophysaires sur la glycorégulation.

– **L'examen ophtalmologique.** Temps fondamental de l'examen du diabétique, il doit être confié à un spécialiste averti des problèmes posés par le diabète sucré.

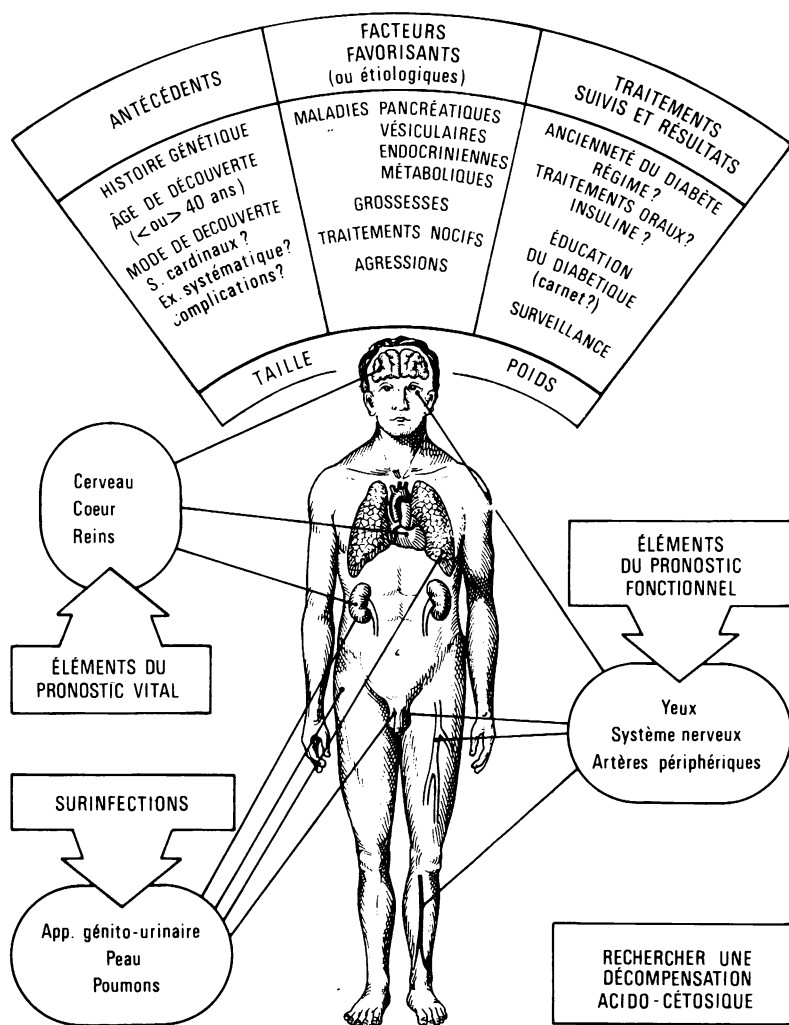


FIG. 57. – Tableau de l'examen clinique du diabétique.

– Cet examen comporte *une exploration complète* : l'examen de la motricité, l'examen de la chambre antérieure à la lampe à fente (cornée, iris, cristallin), la mesure de la tension du globe oculaire.

– Mais, c'est bien entendu *l'exploration de la rétine* qui est le temps essentiel. Le signe caractéristique du diabète sucré est la présence de *micro-anévrismes* au fond d'œil, témoins de la micro-angiopathie diffuse.

Tableau XXVIII – Critères suggérés par l'association européenne pour l'étude du diabète (EASD), 1979

Type du diabète	Glycémie	Sang veineux total		Sang capillaire		Plasma veineux	
		mmol/l	g/l	mmol/l	g/l	mmol/l	g/l
<i>Diabète Suté</i>	A jeun et/ou 2 heures après charge glucosée	≥ 7	≥ 1,20	≥ 7	≥ 1,20	≥ 8	≥ 1,40
		≥ 10	≥ 1,80	≥ 11	≥ 2	≥ 11	≥ 2
<i>Diminution de la tolérance au glucose</i>	A jeun et 2 heures après charge glucosée	≥ 7	≥ 1,20	≥ 7	≥ 1,20	≥ 8	≥ 1,40
		≥ 7 ≤ 10	≥ 1,20 ≤ 1,80	≥ 8 ≤ 11	≥ 1,40 ≤ 2	≥ 8 ≤ 11	≥ 1,40 ≤ 2

Pour porter le diagnostic de diabète sucré, une glycémie supérieure ou égale au chiffre de la deuxième heure est également exigée entre le temps 0 et le temps 2 heures.

Mais il faut surtout distinguer entre : F.O. normal rétinopathie proliférante et rétinopathie simple.

- un dosage de la glycosurie des 24 heures peut permettre d'évaluer la perte de glucose dans les urines ;
- une surveillance de la glycémie capillaire pour adapter le traitement (« le cycle glycémique » au laboratoire n'a pratiquement aucun intérêt, il ne permet ni d'évaluer la gravité actuelle ni d'adapter le traitement) car le diabétique n'est pas dans ses conditions habituelles ;
- des anomalies métaboliques (hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie, hyperuricémie) seront recherchées lorsque les glycémies auront été normalisées par le traitement.

II. – SYNTHÈSE DE L'EXAMEN CLINIQUE

■ **En ce qui concerne le diagnostic**, le diabète peut être non seulement affirmé mais classé selon les critères déjà vus.

■ **En ce qui concerne le pronostic**, l'examen du diabétique permet de juger de la gravité actuelle de la maladie :

- *Sur le plan vital* : les atteintes coronarienne et rénale sont les plus importantes, mais le risque vasculaire diffus est constant.
- *Sur le plan fonctionnel* : trois éléments sont graves lorsqu'ils existent :
 - L'atteinte oculaire ;
 - L'atteinte neurologique dont les conséquences peuvent être très graves ;
 - L'atteinte vasculaire et neurotrophique : les ostéo-arthropathies, les maux perforants plantaires, les gangrènes en sont les témoins.

Il faut souligner l'absence possible de parallélisme entre les modifications de la glycémie et les complications : tel diabète diagnostiqué sur des signes biologiques discrets comporte déjà une atteinte cardio-rénale et une gangrène des extrémités ; tel autre sujet acidocétosique n'a encore aucune complication menaçante.

L'âge avancé du sujet, l'ancienneté de la maladie, l'absence de traitement adéquat et de surveillance sont par contre autant d'éléments inquiétants.

■ **En ce qui concerne le traitement**, le type du diabète et les différents éléments du pronostic déterminent le traitement.

On pourra ainsi « opposer » :

- *Le diabète insulino-dépendant*, où les problèmes diététiques et l'insulinothérapie devront être envisagés avec précision.
- *Les diabètes non insulino-dépendants*, où l'on devra envisager :
 - le traitement de l'obésité ;
 - la prescription de biguanides et/ou de sulfamides hypoglycémiantes.

Dans tous les cas, le traitement des complications peut poser des problèmes difficiles tant sur le plan médical que chirurgical : le traitement d'une artérite, d'une coronarite, d'une néphropathie, d'une neuropathie, de lésions ophtalmologiques doivent alors faire réclamer l'avis des spécialistes concernés.

C. – DIABÈTE INSULINODÉPENDANT

Le diabète insulinodépendant représente environ 1/4 à 1/3 de la totalité des diabètes sucrés en France (on estime à environ 140 à 180 000 le nombre des diabétiques insulino-dépendants soit 0,25 à 0,3 %).

Frappant aussi bien la femme que l'homme, il apparaît dans 80 % des cas, avant 40 ans.

Ce diabète est caractérisé par la carence en insuline responsable de l'évolution spontanée vers l'acidocétose. Le seul traitement possible est l'administration d'insuline à vie. Le point capital sera, en conséquence, d'obtenir un contrôle aussi correct que possible de la glycémie, pour diminuer les risques des complications dégénératives, à l'origine desquelles d'autres facteurs interviennent peut-être également.

I. – DANS LES CAS HABITUELS

1° *Signes cliniques*

Le **début** est, en général, brutal ou rapidement progressif chez un sujet jeune de moins de 40 ans.

Les signes principaux sont la polyurie, la polydipsie, la polyphagie et l'amaigrissement qui ne manque jamais.

a) *Les signes fonctionnels*

Ils sont les plus importants :

– *La polyurie* est majeure, elle atteint facilement 3 à 4 litres par jour, obligeant le malade à se lever plusieurs fois par nuit.

– *La polydipsie* est parallèle. Il s'agit d'une polydipsie compensatrice, déclenchée par une soif vive, impérieuse, insatiable.

– *La polyphagie* est fréquente, mais non constante. Elle contraste avec un amaigrissement majeur.

b) *Les signes généraux*

– *L'asthénie* est constante, plus ou moins marquée.

– *L'amaigrissement* est le signe capital. Très rapide, il entraîne une fonte du pannicule adipeux et surtout une fonte musculaire qui caractérise le diabète insulino-prive. Il atteint plusieurs kilos en quelques semaines.

Ces diabètes jeunes ont souvent un aspect évocateur : traits creusés, visage émacié, manifestement amaigris depuis une date récente ; mais l'ensemble contraste avec un état général relativement conservé (à moins, bien sûr, qu'il n'y ait une cause déclenchante qui l'altère).

– *La température* est le plus souvent normale.

c) *L'examen physique*

Il existe un contraste entre la richesse de la symptomatologie fonctionnelle et la pauvreté des signes physiques : le cœur est indemne, les poumons sont

normaux. A l'examen de l'abdomen, on ne retrouve le plus souvent qu'une légère hépatomégalie sans splénomégalie.

– *Les aires ganglionnaires sont libres.* La négativité même de cet examen fait penser à une cause métabolique, provoquant les troubles, donc en premier lieu au diabète sucré. De fait, deux éléments peuvent apporter un précieux enseignement :

– *L'abolition des réflexes ostéo-tendineux achilléens*, voire rotuliens, lorsqu'elle existe.

– *Les altérations du fond d'œil* : la présence de micro-anévrysmes signe pratiquement la maladie, mais ce n'est souvent que le spécialiste qui les découvrira.

Bien entendu, de toute façon, la recherche de sucre et d'acides cétoniques dans les urines est immédiate, et la positivité de ces recherches vient immédiatement lever les doutes.

2° Signes biologiques

a) **La glycosurie** est constante car l'hyperglycémie dépasse dans ces cas le seuil rénal du glucose (1,80 g/l ou 10 mmol/l).

La glycosurie peut être mise en évidence par les bandelettes de N-Labstix, Clinistix, N-Multistix qui sont spécifiques du glucose. Cependant ces réactifs ne sont pas utilisables pour une appréciation semi-quantitative du glucose. Ils différencient glycosurie et méliturie. Il faut se servir de *Clinitest* (comprimés réactifs) ou des bandelettes *kétodiasitix* (Ames) ou *Ketodiabur* (Boehringer-Mannheim) qui permettent de chiffrer la concentration de glucose dans les urines (en g/l ou en +). Le *Clinitest* est le plus précis. Les bandelettes sont plus pratiques.

b) **La cétonurie est également fréquente.** Elle a d'ailleurs une valeur pronostique, car, à partir du moment où elle dépasse ++ aux diverses réactions (soit avec les comprimés *Acetest*, soit avec les bandelettes *Kétodiasitix*), elle témoigne d'une évolution vers l'acidocétose avec son risque de coma.

c) **Les glycémies** sont évidemment élevées, 10 mmol/l-15 mmol/l. Les dosages au laboratoire n'ont pas d'intérêt pratique dans les formes habituelles du diabète sucré. Seule la surveillance des glycémies « au doigt » est fondamentale pour adapter le traitement (v. p.).

d) **Les dosages de l'insuline et du peptide C** plasmatique, montrent constamment l'effondrement de l'insulinosecrétion dans le diabète juvénile insulino-dépendant. Ces dosages n'ont d'intérêt que dans le cadre de la recherche clinique.

3° Autres signes

Ils ne sont pas indispensables au diagnostic. Ils sont pourtant essentiels à rechercher pour établir :

- le pronostic et le traitement à court terme,
- le pronostic à long terme.

■ **Les éléments dont dépend le traitement à court terme :**

– **La recherche d'un facteur déclenchant.** A l'origine de la « décompensation » on peut retrouver : une grossesse, un traumatisme spontané ou chirurgical et surtout une infection bactérienne ou virale, qu'il faudrait évidemment traiter. Les foyers essentiels sont pulmonaires, urinaires, cutanés.

Ailleurs, la notion d'un traitement diabétogène est retrouvée : administration de corticoïdes, d'œstrogrogestatifs de synthèse, de diurétiques thiazidiques et de diurétiques de l'anse.

Parfois, le diabète apparaît de façon inopinée après un choc émotionnel.

Enfin souvent, aucune cause n'est retrouvée et seule peut exister la notion d'hérédité (25 à 40 % des cas).

– **L'intensité actuelle du diabète sucré**, car une acidocétose menaçante peut inciter à modifier le traitement :

– *Cliniquement*, recherche de signes inquiétant : *digestifs* (diarrhée, vomissements et surtout douleurs abdominales), *respiratoires* (dyspnée *sine materia*, odeur « pomme de reinette » de l'haleine), *nerveux* (céphalées, somnolence ou obnubilation).

A l'examen, une sécheresse des muqueuses, une conservation du pli cutané, une polyuro-polydipsie massive.

– *Biologiquement* : la baisse des bicarbonates au-dessous de 20 mmol/l et une tendance à la baisse du pH sanguin.

■ **Les éléments dont dépend le pronostic à long terme.** Même chez les diabétiques jeunes, il est indispensable d'établir un bilan de base comportant un examen soigneux des vaisseaux, du rein, des yeux et du système nerveux.

Le fait que les lésions dues à la micro-angiopathie peuvent précéder la carence insulinaire, souligne assez l'importance de l'examen complet du diabétique.

Il est donc nécessaire de disposer :

– *Sur le plan vasculaire* : de l'indice oscillométrique, de l'électrocardiogramme.

– *Sur le plan rénal* : de la mesure des clairances rénales, de l'examen cyto bactériologique des urines avec débit des hématies et leucocytes par minute, de la protéinurie des 24 heures.

– *Sur le plan neurologique* : d'un schéma très complet de la symptomatologie subjective périphérique et végétative (diarrhée motrice, incontinence, impuissance).

– *Sur le plan ophtalmologique* : d'un examen soigneux de la chambre antérieure de l'œil et surtout du fond d'œil. A cet égard, une angiopathie à la fluorescéine peut montrer une hyperperméabilité capillaire et des microanévrismes passés inaperçus au premier examen.

– *Sur le plan métabolique* : le diabète sucré est souvent associé à d'autres troubles métaboliques et il est prudent de s'assurer de l'intégrité des métabolismes :

– Des lipides ; la cholestérolémie et/ou la triglycéridémie sont toujours élevées lorsque le diabète est mal contrôlé. Il faudra refaire ces examens après traitement.

– De l'acide urique : l'association goutte-diabète est classique.

– Du fer : l'hémochromatose peut être dépistée à l'occasion de la survenue du diabète.

II. – ASPECTS PARTICULIERS

1° Selon l'âge

■ **Le diabète insulino-dépendant de l'enfant** est caractérisé par sa brutalité d'apparition et par l'intensité des signes cliniques au premier plan desquels est l'*asthénie* physique;

Parfois, mais rarement, il s'agit d'un diabète à développement *diphase* (diabète, amélioration de quelques semaines à quelques mois, voire années – diabète).

■ **Le diabète insulino-dépendant après 40 ans.** Un certain nombre de diabètes insulino-dépendants se développent après 40 ans, soit comme chez le sujet jeune, soit comme évolution d'un diabète pléthorique. Dans cette condition, le diabète passe par un stade intermédiaire entre « diabète gras » et « diabète maigre ».

2° Selon les facteurs étiologiques

– **L'hémochromatose.** L'hémochromatose réalise une destruction pancréatique progressive. Le diabète s'associe à une pigmentation foncée de la peau, une cirrhose, une insuffisance cardiaque et une insuffisance hypophysogonadique : phénomènes d'autant plus marqués que l'hémochromatose est génétiquement homozygote et ancienne.

L'infiltration ferrique viscérale est la cause de ces troubles. Le diabète est important, classiquement souvent instable, non réversible par le traitement de l'hémochromatose.

– **Le diabète des affections pancréatiques.** Les pancréatites chroniques peuvent se compliquer de diabète insulino-dépendant, le plus souvent après de longues années d'évolution. Ce diabète est d'intensité progressive.

– **Le diabète des affections hépato-biliaires.** Le diabète est fréquemment associé à des cholécystites chroniques, des cirrhoses du foie. Le rapport de cause à effet est difficile à faire. Il peut s'agir de diabètes révélés par ces maladies.

– **Les diabètes au cours des maladies endocriniennes :**

– **L'acromégalie.** Ce diabète n'est pas insulino-dépendant, sauf dans les cas où l'acromégalie révèle un vrai diabète génétique;

– **Le syndrome de Cushing.** Il s'agit de diabètes non insulino-dépendants. On peut en rapprocher les diabètes révélés par un traitement corticoïde : en dehors d'une hyperglycémie, somme toute banale, les vrais diabètes sont, en général, d'origine génétique (les cortisoniques n'ont en fait que déclenché le processus).

Le phéochromocytome est très rare ; il peut ressembler au diabète par l'amaigrissement, la soif, l'hyperglycémie entraînée par l'action de l'adrénaline. Mais la maladie peut déclencher un diabète vrai, qui régresse ou disparaît après ablation de la tumeur chromafine.

– **Le diabète et le cancer.** La fréquence de cette association fait qu'une simple coïncidence semble douteuse pour certains auteurs. Tout diabète récent après 50 ans doit faire rechercher un cancer (surtout pancréatique).

3° Selon le terrain

– Chez la femme enceinte (voir. p.). La grossesse joue à la fois un rôle révélateur et un rôle aggravant dans le diabète, tant à l'égard de la mère que de l'enfant.

– Dans l'ensemble, chez tout sujet fragilisé par une maladie quelconque, le diabète est aggravé par la maladie intercurrente et la maladie est aggravée par le diabète.

III. – TRAITEMENT

1° Indications

Le diabète insulino-dépendant. On entend sous ce terme les indications suivantes : diabète évoluant vers l'acidocétose, rétinopathie, néphropathie, neuropathie évolutives, grossesses, infections et chirurgie, traumatismes, contre-indications aux traitements oraux.

2° Mise en route du traitement

Le traitement du diabète insulino-dépendant repose sur la diététique et l'administration d'insuline.

a) La diététique

■ **La ration calorique** doit être établie de façon à assurer au diabétique un poids normal. Ce simple fait explique qu'il faille faire maigrir les gros – rares dans le diabète insulino-dépendant – et grossir les amaigris.

Une fois le poids normal atteint, ne se posera plus que le problème de la ration en hydrates de carbone.

■ **La ration en hydrates de carbone.** Quantitativement, elle représente normalement environ 50 % de la ration totale en calories. Ainsi pour un apport global de 1800 à 2600 cal/j chez un adulte de poids normal, la ration d'hydrates de carbone varie de 220 à 320 g.

■ **Pour un régime comportant 200 g de glucides**, on peut prescrire :

Pain : 160 g (50 % de glucides) soit 80 g de glucides.

Pommes de terre : 200 g (20 % de glucides) soit 40 g de glucides.

Fruits : 300 g (12 à 15 % de glucides) soit 40 g de glucides.

Légumes verts : 400 g (5 % de glucides) soit 20 g de glucides.

Lait : 400 g (5 % de glucides) soit 20 g de glucides.

(On peut facilement augmenter ou diminuer la ration en jouant uniquement sur le pain.)

Il faudra donner au malade un tableau des équivalents glucidiques pour qu'il puisse remplacer, par exemple 300 g de pommes de terre par 100 g de pâtes ou de riz (voir tableau XXIX, p. 223).

L'essentiel est de répartir la ration de glucides dans la journée, afin d'éviter les pics glucidiques aux repas et les hypoglycémies entre les repas.

Une répartition correcte peut être, par exemple :

– au petit déjeuner 20 %

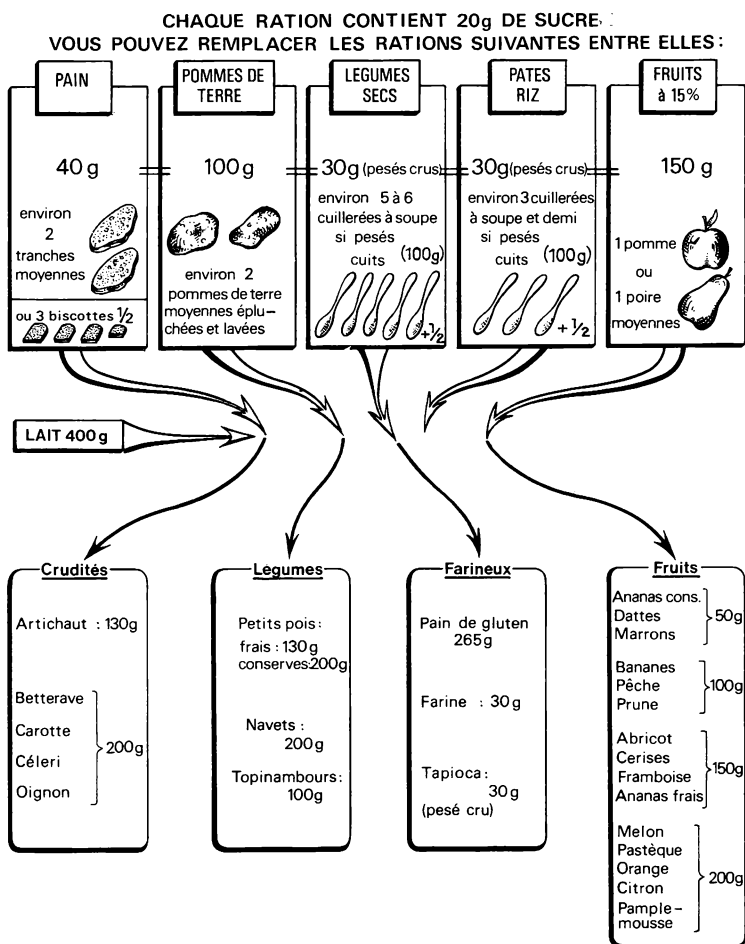
– à 10 h du matin 10 %

- au déjeuner 30 %
- à 16 h 10 %
- au dîner 30 %

(soit pour 200 g d'hydrates de carbone, 40 g, 20 g, 60 g, 20 g, 60 g).

Un régime bien prescrit, se rapprochant autant que possible du régime normal, bien expliqué au diabétique et bien suivi, régulier, est le meilleur gage du contrôle correct du diabète, car il permet seul une insulinothérapie correcte.

Tableau XXIX – Aliments à contrôler (tableau des équivalences).



b) L'insulinothérapie

■ **La technique générale de l'insulinothérapie** doit être bien expliquée au diabétique, sinon les résultats risquent d'être désastreux.

– **Le matériel :**

– *Les seringues* spéciales à insuline sont de 1 ou 2 ml, graduées en unités : 1/10 de ml = 4 unités. Ces seringues à usage unique sont conseillées.

– *Les aiguilles* sont fines et courtes, de 12 4/10^e, de préférence montées sur la seringue (type *Plastipak microfine*).

– **L'injection.** Après désinfection de la peau à l'alcool, l'injection se fait en piquant perpendiculairement à la peau dans un pli formé en pinçant peau et tissu sous-cutané.

Il faudra demander au diabétique de varier à chaque fois le point d'injection (cuisses, abdomen, bras, fesse) afin d'éviter les lipodystrophies.

■ **Quelle insuline choisir ?**

– **Tous les problèmes urgents** (décompensation acidocétosique, période chirurgicale, infection aiguë) nécessitent une insuline d'action rapide :

– soit insuline ordinaire,

– soit insuline *Actrapid*.

(On emploie toujours les flacons à 40 U/ml.)

Bien entendu, la durée d'action de ces solutés ne dépassant pas 4 à 5 heures nécessiterait 4 injections par 24 heures. Ceci est difficile à faire accepter au diabétique pour un traitement au long cours.

– **Dans tous les autres cas**, on utilise au moins au début des suspensions d'insuline d'action lente ou semi-lente (à agiter avant l'emploi).

1. – *Parmi les insulines d'action lente :*

– *L'Insuline zinc mixte lente* (Novo) et *l'Endopancrine zinc retard* (Organon) ont une durée d'action de 24 heures environ.

– *L'Insuline zinc protamine* (IPZ) dure 24 à 26 heures.

L'injection d'une telle insuline à 7 ou 8 h du matin avant le petit déjeuner, permet donc de couvrir le nyctémère mais la régularité du cycle glycémique ne peut être assurée que si les repas sont bien répartis dans la journée et si les besoins en insuline sont modérés (20 à 30 unités par jour en moyenne). (Certains auteurs ajoutent le matin un peu d'insuline ordinaire pour mieux « couvrir » la matinée, car le pic d'action de ces insulines d'action lente se situe dans l'après-midi.)

2. – *Parmi les insulines d'action intermédiaire :*

– *L'Insuline Monotard* (Novo) (porc) agit 18 à 20 h.

– *L'Insuline NPH* (Organon) (bœuf) dure 16 à 18 h environ ainsi que la moutarde (Novo).

– *L'Insuline Rapitard* (Novo) (porc + bœuf ; solution neutre) débute son action rapidement et dure 14 à 16 h environ.

– *L'Insuline zinc semi-lente* (Novo) (porc) dure 12 à 14 h environ.

Le contrôle du diabète est assuré par deux injections par jour avant les repas du matin (2/3 de la dose totale) et du soir (1/3 de la dose).

Cette technique assure un contrôle plus strict des glycémies dans de nombreux cas (surtout lorsque les doses d'insuline nécessaires ne dépassent 40 unités par jour). Mais si 2 injections ne donnent pas satisfaction il faudra

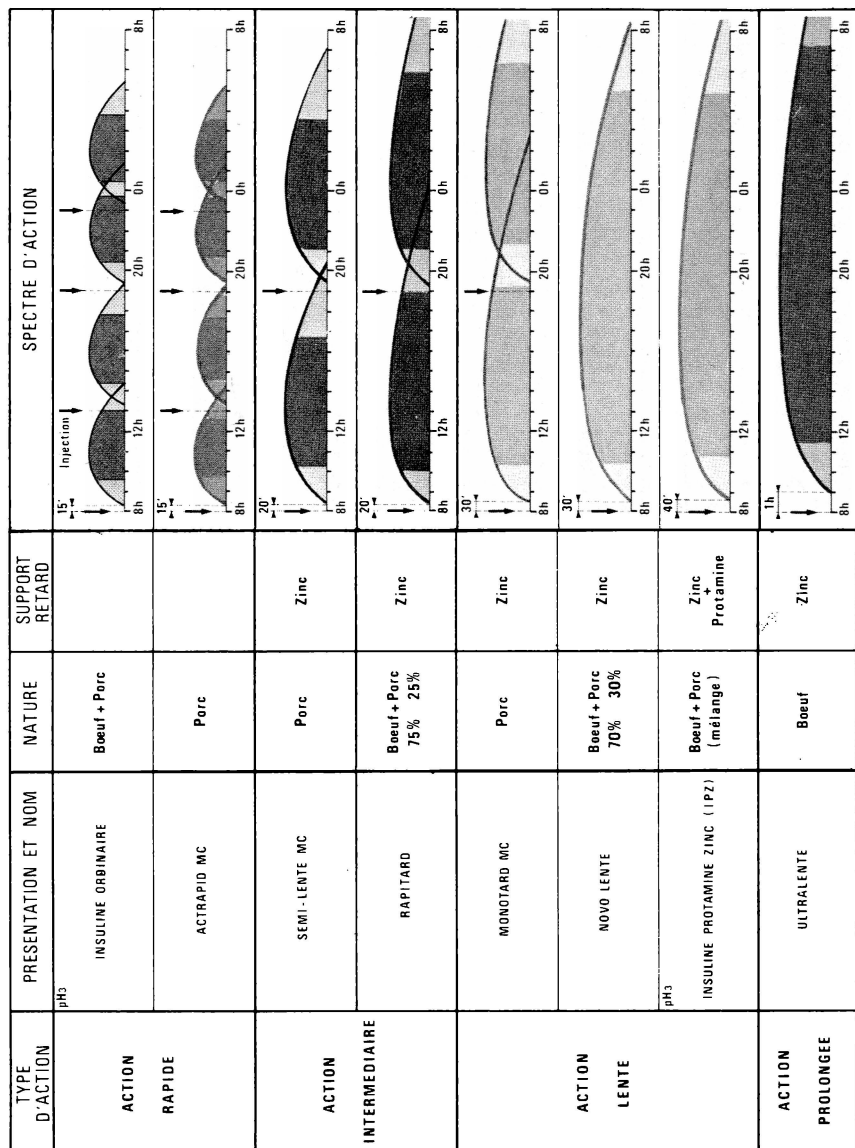


Tableau XXX
Principales caractéristiques des insulines Novo.

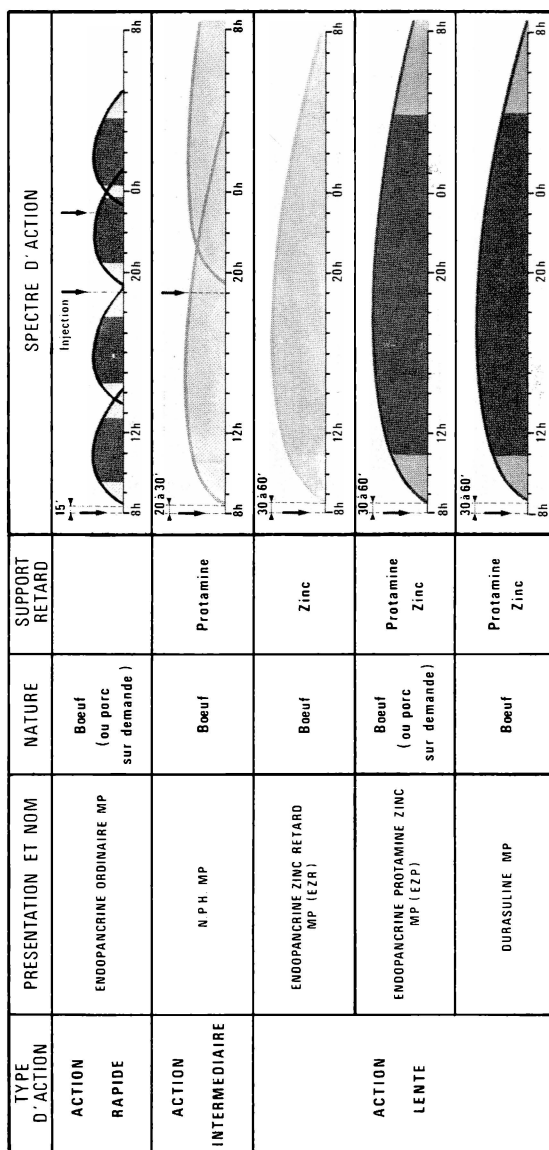


Tableau XXXI
Principales caractéristiques des insulines Organon.

conseiller 3 injections par jour soit une injection d'insuline ordinaire ou *Actrapid* le matin et à midi et une injection d'insuline intermédiaire le soir.

■ **Quelles quantités d'insuline prescrire ?** A l'évidence, les besoins sont variables chez chaque diabétique et seront à réévaluer périodiquement. On admet qu'un sujet non diabétique dans des conditions physiologiques basales normalement alimenté produit environ 0,8 u d'insuline par kg de poids. C'est cette quantité (0,8 à 1 u/kg) qu'il faudra injecter au diabétique complètement insulinodépendant. Cependant beaucoup de diabétiques ont des besoins inférieurs car ils ont encore une « petite » réserve endogène, d'autres ont besoin de plus d'insuline. La majorité des diabétiques doivent recevoir entre 30 et 60 unités par jour. Ces doses seront atteintes progressivement. On peut commencer par une *dose de base de 20 à 24 unités* en se basant sur la perte de sucre par 24 heures (mais en sachant que la dose finale d'insuline ne peut être préjugée sur la perte sucrée initiale).

En fait, le plus simple sera de se guider sur le taux de la glycémie capillaire.

L'ORDONNANCE A LA SORTIE DE L'HOPITAL

L'ordonnance doit comporter les éléments nécessaires à l'insulinothérapie et à la surveillance du diabète ainsi qu'au traitement des malaises hypoglycémiques.

- **L'insuline :** nom, nombre de flacons, quantité à injecter et horaires
- **Éléments destinés à l'injection :**
 - seringues (contenance 1 ou 2 ml), nombre ou seringues jetables (marque)
 - aiguilles (calibre, longueur), nombre
 - coton (quantité en g)
 - alcool à 60° (quantité en ml)
- **Éléments destinés à la surveillance :**
- De la glycémie capillaire :
 - type d'autopiqueur (Autolet, Autoclix)
 - type de bandelettes de lecture (Haemoglukotest), (Dextrostix en cas d'utilisation d'un appareil de lecture)
 - lancettes (paquet de 200)
- De la glycosurie : Clinitest ou Kétodiasitix ou Kétodiabur
- De la cétonurie : Acétest ou Kétodiasitix
- **Éléments destinés à traiter les hypoglycémies**
- *Glucagon* (Novo) ampoules à 1 mg à injecter par voie intra-musculaire en cas de malaise avec impossibilité d'absorber du sucre
 - 1 seringue de 2 ml
 - 1 boîte d'aiguilles 30 7/10°
- *Soluté glucosé hypertonique* à 30 p 100 ml (2 ampoules de 20 ml).

■ Éléments de surveillance

L'objectif unique du traitement est le maintien des glycémies à un niveau normal. Cet idéal est difficile à réaliser car les injections d'insuline n'obéissent pas avec la même souplesse que le pancréas endocrine aux divers facteurs de variation de la glycémie.

Telle est la raison pour laquelle seul le diabétique est capable d'adapter son traitement. Le but du médecin est donc de l'éduquer de façon à ce qu'il devienne parfaitement autonome.

– **Le contrôle des glycémies** par le malade lui-même constitue probablement le progrès le plus notable dans la surveillance du diabète accompli depuis longtemps.

– Une goutte de sang capillaire est obtenue par ponction au bout du doigt au moyen d'appareils qui rendent cette piqure pratiquement indolore : l'*Autolet* (Laboratoire Ames) et l'*Autoclix* (Laboratoires Boehringer-Mannheim).

– La goutte de sang est déposée sur une bandelette d'*Haemoglukotest* (Lab. Boehringer-Mannheim) et comparée à une échelle colorimétrique. Les valeurs de glycémie ainsi trouvées sont très peu différentes de celles qui sont dosées par la glucose oxydase en biochimie.

Dans certains cas (malade ayant des troubles visuels) il est possible de se servir des bandelettes de *Dextrostix* (Laboratoires Ames) lues par un appareil de lecture automatique (*Glucoshek*, *Hypocount*, *Glucometer*). Ces appareils sont plus faciles à lire mais ne donnent pas des résultats supérieurs en pratique à la bandelette d'*Haemoglukotest* seule. Ils sont surtout beaucoup plus chers.

Le contrôle de la glycémie permet ainsi au diabétique d'adapter immédiatement son insulinothérapie en fonction du résultat trouvé.

– **La recherche de la glycosurie** est la méthode de surveillance la plus anciennement connue. Elle a l'avantage d'être assez facile mais les résultats exposent à deux types d'erreur :

– Ils sont toujours en retard sur la glycémie puisqu'il existe un délai entre l'élévation de la glycémie et le passage du sucre dans les urines. On peut ainsi constater $S = +++$ alors qu'en réalité la glycémie est déjà redevenue normale.

– Ils dépendent largement du seuil rénal du glucose : glycosurie $+++$ avec glycémies normales lorsque le seuil rénal est bas (grossesse par exemple) ; glycémies élevées sans glycosurie lorsque le seuil rénal est élevé).

Surtout, en l'absence de glycosurie il est impossible de savoir si le sujet est correctement contrôlé, en menace d'hypoglycémie, ou a des glycémies entre 1,60 et 1,80 g/l. (8,8 à 10 mmol/l) ce qui est trop élevé en permanence chez un sujet jeune.

Toutefois la recherche de la glycosurie reste un examen utile pour soulager le diabétique de trop nombreuses piqûres au bout des doigts et pour signaler que le diabète risque de s'aggraver rapidement en cas de glycosurie massive car la cétonurie apparaît.

Il faut signaler au diabétique que la glycosurie doit être nulle s'il est correctement traité (sauf dans le cas d'un seuil rénal bas comme nous l'avons vu).

La glycosurie est recherchée soit au moyen des comprimés de *Clinitest* (Lab. Ames), soit, de façon moins précise mais plus pratique, au moyen de bandelettes de *Kétodiastix* ou de *Kétodiabur*.

– **La recherche des acides cétoniques** a surtout un intérêt lorsqu'une glycosurie importante fait craindre une décompensation rapide du diabète. Il faut toutefois insister sur le fait que la présence d'acides cétoniques seuls signifie au contraire qu'une menace d'hypoglycémie existe. (une cétonurie est en effet en rapport avec une lipolyse elle-même due à l'absence d'une quantité

suffisante de glucose dans les cellules : soit par carence en insuline, soit au cours du jeûne).

Les acides cétoniques sont recherchés soit au moyen des comprimés d'Acétest (Ames), soit avec les bandelettes de Kétodiastix ou de Kétodiabur.

— La tenue par le diabétique lui-même d'un carnet de surveillance sur lequel sont consignés les résultats des glycémies, des glycosuries, de la recherche des acides cétoniques, le traitement, les événements de la vie courante (malaises, fièvre, affections diverses, voyage, etc...) est le meilleur gage de la sécurité du malade.

■ Adaptation du traitement

Qu'il s'agisse d'une insulinothérapie par 1, 2 ou 3 injections par jour, l'augmentation progressive des doses d'abord de 4 en 4 unités, puis de 2 en 2 unités permet d'atteindre une dose relativement stable correspondant aux besoins du diabétique compte tenu :

- de son poids qui doit absolument être normal (selon la formule approximative de Lorentz (v. p.457)
- de son alimentation qui doit être équilibrée, régulière et répartie en cinq repas à horaire fixe dans la journée
- de ses activités physiques.

Dès lors les doses d'insuline, dans la vie habituelle, varient assez peu mais suffisamment pour entraîner des accidents hyper ou hypoglycémiques, d'où la nécessité absolue pour le diabétique d'augmenter ou de diminuer les doses suivant les nécessités suivantes :

— Hypoglycémies

En matière d'hypoglycémie le diabétique doit prévoir et agir.

En surveillant ses glycémies capillaires il doit diminuer la dose d'insuline qui précède l'horaire où les glycémies sont trop basses (ceci ne peut évidemment se faire que le jour suivant).

Enfin le diabétique doit connaître les signes prémonitoires d'une hypoglycémie : sueurs, palpitations, nervosité, agressivité, sensations de crampes, de faiblesse dans les membres inférieurs, de troubles sensoriels (voile devant les yeux, bourdonnements d'oreilles, etc.). Dès lors qu'un malaise survient le diabétique doit immédiatement être « resucré » :

- Si la conscience est conservée en absorbant quelques morceaux de sucre ou une boisson très sucrée (le sirop de sucre contient 300 g de sucre par litre), puis des sucres à absorption plus lente (pain, fruits).
- En cas d'impossibilité l'injection i.m. de 1 mg de *Glucagon* (Novo) doit faire revenir à la conscience en quelques minutes (une deuxième injection de 1 mg de *Glucagon* peut éventuellement être nécessaire). Soulignons que le glucagon est inefficace en cas d'atteinte hépatique.

Le resucrage peut être assuré par l'injection i.v. de 20 ml de soluté glucosé hypertonique à 30 p 100.

Dès la reprise de la conscience un resucrage par un petit repas contenant des sucres à absorption lente est nécessaire.

Dans les cas sévères une perfusion de soluté glucosé à 10 % peut être indispensable.

Tableau XXXII

<i>Causes fréquentes des hypoglycémies</i>	<i>Prévention</i>
1. Alimentation insuffisante – Repas « sauté » – Repas trop pauvres en hydrates de carbone	Le diabétique doit manger régulièrement et toujours la même quantité d'hydrates de carbone
2. Effort important non compensé par un supplément alimentaire	Le diabétique doit manger avant l'effort (une tartine, un fruit, etc.) ou diminuer la dose d'insuline de 4 à 10 unités en fonction de l'importance de l'effort
3. Excès d'insuline Erreur d'injection Surdosage	Vérifier l'éducation et la vue. Diminuer la dose si les hypoglycémies surviennent
4. Absorption d'un médicament provoquant une impossibilité de lutter contre l'hypoglycémie (β bloquants, inhibiteurs de la mono-amine oxydase)	Ne pas prescrire ces médicaments au diabétique insuliné

Diminution des doses d'insuline. Elle doit se faire si :

- le poids augmente
- l'activité physique s'intensifie
- devant une cétonnurie isolée
- en fin de maladie ou en fin de traitement par un médicament diabétogène
- devant des signes évoquant un malaise hypoglycémique

– *Hyperglycémies*

L'hyperglycémie ancienne et constante témoigne d'un diabète mal traité. L'hyperglycémie récente doit faire rechercher la cause et augmenter la dose d'insuline, de 2, 4 ou 6 u suivant l'importance de l'hyperglycémie.

■ *Évaluation du « contrôle du diabète »*

Les critères métaboliques permettant de dire que le diabète est bien contrôlé sont l'absence de glycosurie (en l'absence d'abaissement du seuil rénal du glucose), des glycémies entre 0,6 et 1,6 g/l (3,3 à 8,8 mmol/l) tout au long du nyctémère, un taux d'hémoglobine glycosylée voisin de la normale pour le laboratoire (v. tests p. 513).

4° *Cas particuliers*

■ *Les accidents propres à l'insuline :*

– Les accidents allergiques locaux (prurit, érythème) s'estompent en quelques jours. Les réactions plus importantes locales et générales ont

Tableau XXXIII. Liste des facteurs pouvant expliquer le déséquilibre récent des glycémies chez un diabétique insulino-dépendant**Abandon de l'insulinothérapie et/ou du régime :**

Rechercher un facteur psychologique (soucis professionnels, familiaux, sentimentaux, etc.) car il s'agit d'une attitude « suicidaire ».

Rechercher une erreur de traitement :

Si le diabétique assure suivre son traitement :

- Des excès alimentaires répétés riches en sucres.
- Une erreur d'approvisionnement en insuline (insuline à 10 ou 20 UI au lieu de l'insuline habituelle à 40 UI/ml).
- Une insuline détériorée (mauvaise conservation) : faire apporter les flacons.
- Une erreur de dosage (insuline perdue) surtout s'il s'agit de seringues en verre qui fuient ou d'appareils à auto-injection.
- Une erreur dans la technique d'injection : injection dans une lipodystrophie, injection trop superficielle et surtout matériel inadapté (+ + +).

Dans tous les cas rechercher une infection ou une maladie récente :

- Fièvre, fatigue générale, anorexie.
- Infection cutanée (plis des membres, pieds, furoncles, etc.).
- Infection pulmonaire (toux, expectoration, douleur thoracique).
- Infection urinaire : brûlures à la miction, urines troubles.
- Contage avec un sujet atteint de maladie susceptible d'être contagieuse.
- Un traumatisme physique ou psychologique.

Vérifier aussi que le diabétique n'absorbe pas de médicaments susceptibles d'augmenter les glycémies :

- Corticoïdes (même par voie locale).
- Pilules anticonceptionnelles (rarement en cause dans le diabète insulino-dépendant).
- Diurétiques thiazidiques (*Diurilix*, etc.) et les diurétiques de l'anse.
- Hydantoïnes (*Di-hydan*) prescrits à forte dose pour une épilepsie.

pratiquement disparu depuis l'utilisation de préparations d'insuline purifiées. Les insulines purifiées (mono-composées Organon, monopic Novo) en ont diminué la fréquence.

- Les lipodystrophies sont dues à une technique défectueuse dans l'injection l'insuline faite toujours au même endroit.

Ici encore les insulines monopic (Novo) ou mono-composées (Organon) en ont diminué la fréquence.

■ **Le diabète insulino-résistant :**

– Ce diabète est défini par des besoins supérieurs à 200 unités d'insuline par 24 heures, dans les conditions habituelles de traitement. Il reconnaît souvent à son origine des phénomènes immunologiques. Plusieurs injections d'*insuline rapide* sont alors nécessaires. Les corticoïdes et/ou les immunodépresseurs permettent parfois d'obtenir une amélioration.

■ **Le diabète instable :**

– Le vrai diabète instable, c'est-à-dire non en rapport avec des erreurs de régime et d'insulinothérapie est rare. Caractérisé par des oscillations rapides de la glycémie dans la journée, ce diabète est difficile à contrôler, même sous diététique bien suivie et plusieurs injections d'insuline par jour.

■ **Le diabète en période chirurgicale** (ou de stress majeur) :

– Les diabétiques sont exposés au double risque d'acidocétose (du fait du stress) et d'hypoglycémie (du fait de la cessation de l'alimentation normale).

Il est nécessaire d'assurer un apport constant d'hydrates de carbone (250 à 300 g/24 h), au besoin par perfusion de sérum glucosé et d'assurer l'insulinothérapie « à la demande » par de l'insuline rapide en se guidant sur la glycosurie (4 unités par croix de glycosurie toutes les 4 heures, en injections sous-cutanées).

En période chirurgicale, l'*insuline* d'action lente est entièrement remplacée par de l'*insuline rapide*. En cas de stress (infection par exemple), on peut garder l'*insuline* d'action lente et la compléter temporairement par de l'*insuline* d'action rapide.

■ **Le diabète selon le terrain :**

– *Chez l'enfant.* Le diabète est une maladie « familiale » et a souvent un retentissement psychologique majeur.

La diététique doit être souple et tenir compte des besoins de la croissance. L'insulinothérapie est souvent une discipline à faire accepter.

Le rôle du médecin dans les relations avec le jeune diabétique et la famille est fondamental.

– *Au cours de la grossesse* (voir p. 279).

■ **Les diabètes secondaires :**

– Les diabètes secondaires à une destruction pancréatique (pancréatite chronique, ablation du pancréas) sont en règle assez faciles à traiter et d'autant mieux que le déficit pancréatique externe est bien compensé.

– Les diabètes révélés par un traitement corticoïde peuvent avoir un stade insulino-dépendant transitoire (mais ce ne sont pas alors des diabètes « stéroïdiens » purs).

– Les diabètes des endocrinopathies peuvent se révéler par une diminution de la tolérance glucidique ou être patents. Lorsqu'ils sont insulino-dépendants, ils révèlent souvent une maladie diabétique.

IV. – BILAN PÉRIODIQUE

– Tous les 3 à 4 mois la moyenne des glycémies peut être contrôlée par le dosage de l'hémoglobine glycosylée (Hb A1) (v. tests p. 513).

– Tous les ans un contrôle de la T.A. et des pouls, du fond d'œil (avec angiographie), de la protéinurie des 24 h, des réflexes ostéotendineux et de la sensibilité au diapason, de l'E.C.G.

Un diabète insulino-dépendant traité par une diététique correcte, une insulinothérapie bien conduite, une surveillance périodique, se complique beaucoup moins fréquemment et à beaucoup plus long terme qu'un diabète abandonné à lui-même.

Sans éviter complètement les évolutions graves, on peut rendre au diabétique – compte tenu de la discipline alimentaire et thérapeutique – une vie psychologiquement et socialement normale.

D. – DIABÈTE DE LA MATURITÉ

Le diabète de la maturité représente 70 % de la totalité des diabètes et 2 p. 100 de la population. Il survient après 40 ans. Il se présente sous trois aspects :

■ **Le diabète gras** est de loin le plus fréquent (90 % des cas). Il est caractérisé :

– **Cliniquement.** Par le terrain, il s'agit surtout d'obèse :

– Par l'absence dans la grande majorité des cas de signes cliniques évocateurs ; le diabète est découvert parce qu'on le recherche devant une complication ou lors d'un examen systématique.

– Par son évolution lente se faisant surtout vers les complications dégénératives du diabète.

– **Biologiquement.** Par l'absence d'acidocétose. l'insulinosecrétion peut être normale voire augmentée (hyperinsulinisme) avec diminution à la fois du nombre des récepteurs de l'insuline et de leur sensibilité à l'hormone.

– **Sur le plan thérapeutique.** Par les problèmes posés par le traitement oral qui reste discuté dans ses indications et ses modalités.

■ **Le diabète non pléthorique** dont l'évolution se fait souvent vers le diabète insulino-dépendant. Dans ce type de diabète l'insulinosecrétion peut être basse ou normale mais elle est retardée. D'une part l'amaigrissement se confirme et d'autre part l'hyperglycémie devient importante et permanente nécessitant l'insulinothérapie.

■ **Le diabète insulino-dépendant** est incontestablement beaucoup plus fréquent qu'autrefois et est souvent le terme évolutif du diabète précédent.

I. – DIABÈTE GRAS

1° *Diagnostic clinique*

■ **Le diagnostic est parfois suggéré facilement devant un certain nombre de complications évocatrices :**

- *Complications vasculaires* avant tout : artérite des membres inférieurs, insuffisance coronaire chez un sujet jeune, accidents vasculaires cérébraux.
- *Complications oculaires* ensuite : baisse de l'acuité visuelle récente, amenant l'ophtalmologiste à découvrir une rétinopathie.
- *Complications rénales* parfois : découverte d'une néphropathie glomérulaire ou interstitielle par infections répétées.
- *Complications neurologiques* enfin : l'impuissance du sujet jeune, les syndromes neurologiques sensitifs sont relativement fréquents.
- Mais il faut insister sur l'importance que revêtent des *infections* à répétition, en particulier urinaires, cutanés, pulmonaires...

■ Ailleurs, le diagnostic est posé **à l'occasion d'un examen systématique :**

- Parfois, au cours d'une maladie intercurrente.
- Souvent, au cours de la grossesse.
- Très souvent, lors d'une visite médicale de principe : à l'école, lors de l'incorporation au service militaire, en médecine du travail.

■ **Dans tous les cas, un certain nombre d'arguments** ont pu éveiller la suspicion et entraînent à eux seuls l'exploration du métabolisme hydro-carboné.

- l'histoire obstétricale est capitale à préciser chez la femme : avortements spontanés à répétition, hydramnios, mort du fœtus *in utero*, accouchement d'enfant de plus de 4,500 kg à la naissance.
- Ne pas oublier les traitements suivis, en particulier les corticoïdes, les œstrogénostatifs, les diurétiques thiazidiques et les diurétiques de l'anse.

■ **L'histoire familiale.** Il faut penser à un diabète lorsque, lors de l'interrogatoire, on découvre :

- un jumeau diabétique ;
- deux parents diabétiques ;
- un parent diabétique et un autre membre de la famille du côté de l'autre parent.

Mais il existe également un risque diabétique lorsque l'un quelconque des membres directs de la famille est diabétique.

■ **Les arguments tirés de l'examen clinique.** Parmi les signes généraux : *l'obésité*, surtout si elle est ancienne (et « familiale »). A noter que la relation entre obésité et diabète est loin d'être claire. Toujours est-il que le diabète est beaucoup plus fréquent chez les obèses.

Parmi les manifestations fonctionnelles : *la polyuro-polydipsie* si elle existe, car elle est rare au cours du diabète de la maturité. Elle témoigne d'une glycosurie importante.

Parmi les signes physiques : ceux qui font penser à la possibilité d'une complication et que nous avons vus auparavant.

2° Diagnostic biologique

■ **La glycosurie.** La présence de glucose dans les urines, dépistée par les réactifs courants (type *Clinitest* cf. p. 512) sera dosée par 24 heures. Elle traduit une glycémie supérieure au seuil rénal.

■ **La glycémie.** La glycémie est anormalement élevée le plus souvent.

Toutefois, les glycémies peuvent être normales sans que l'on puisse éliminer le diagnostic de diabète sucré. L'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale devient alors indispensable (cf. p. 516).

Cependant il s'agit d'une épreuve d'intérêt individuel. Pour le dépistage de masse le dosage de la glycosurie post-prandiale est fiable et peu coûteux mais doit être complété par le dosage de la glycémie à jeun en cas d'anomalie.

■ Les autres tests :

– *L'insulinémie* doit être dosée sous hyperglycémie provoquée par méthode radio-immunologique ; elle peut être basse, normale ou élevée. Tout dépend du degré de l'insuffisance pancréatique et de l'obésité. Elle n'a qu'un intérêt limité en pratique et est surtout utile pour la recherche clinique.

3° Diagnostic de gravité

Les éléments de pronostic sont essentiels à apprécier puisqu'ils conditionnent l'attitude thérapeutique.

a) Éléments de pronostic à court terme

■ **Ce sont ceux qui peuvent faire penser à une évolution vers le diabète insulinodépendant :** polyuro-polydipsie, amaigrissement spontané récent, asthénie marquée, glycosurie importante.

La présence d'une cétose (en l'absence de jeûne) marque un tournant dans l'évolution.

■ **Ce sont également les facteurs d'aggravation possibles :** infections pulmonaire, urinaire et cutanée, d'où la nécessité de demander systématiquement une radiographie des poumons, un examen cytot bactériologique du culot urinaire.

Toute maladie intercurrente aggrave évidemment le diabète sucré.

Enfin, il est indispensable d'éviter ou de supprimer les thérapeutiques nocives : corticoïdes, œstrogènes, diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse.

b) Éléments de pronostic à long terme

■ **Ce sont les complications « dégénératives » du diabète** qui conditionnent en fait le pronostic :

– *L'atteinte coronarienne* est souvent latente, dépistée sur l'électrocardiogramme.

– *L'atteinte artérielle*, notamment au niveau des membres inférieurs, dont témoignent une abolition des pouls périphériques, une claudication intermittente parfois et surtout une diminution de l'indice oscillométrique.

– *L'existence d'une néphropathie chronique*, le plus souvent manifestée par une anomalie des clairances rénales, une protéinurie mineure.

Plus grave serait déjà l'existence d'une élévation de la *créatinine* sanguine, évoquant l'insuffisance rénale patente.

Parfois, ces malades ont une *insuffisance rénale chronique* évidente, qui peut contraster avec les chiffres relativement peu élevés des glycémies.

– L'existence d'une *rétinopathie* est également péjorative, et ceci évidemment d'autant plus que la *rétinopathie* est plus évoluée.

Il n'y a pas toujours parallélisme entre l'importance de la *rétinopathie* et les chiffres des glycémies.

– L'existence d'une *neuropathie* peut poser de difficiles problèmes de diagnostic et surtout de traitement.

Tous les types de *neuropathie* peuvent se voir, mais il faut insister sur la fréquence des *neuropathies* sensitives d'une part, quelle que soit leur distribution, et d'autre part sur les troubles trophiques, en particulier au niveau des membres inférieurs.

En conclusion, tous les intermédiaires sont possibles, entre le diabétique obèse de la maturité, dont le seul symptôme est l'hyperglycémie, et celui qui a une *rétinopathie*, une *néphropathie*, une *neuropathie* et surtout une atteinte cardiovasculaire majeure.

■ **Les désordres métaboliques associés** entrent en ligne de compte dans le pronostic : une hyperlipidémie est relativement fréquente, en dehors de tout déséquilibre du diabète, et/ou une hyperuricémie.

Ces désordres peuvent réclamer un traitement pour leur propre compte.

4° Traitement

■ **Le traitement de l'obésité** est le point capital. Il est indispensable d'obtenir la coopération du malade, car sans le retour au poids normal, tout traitement reste illusoire.

Un régime hypocalorique sera donc établi en fonction de l'activité du sujet, de ses habitudes socio-professionnelles, de sa psychologie.

Une hospitalisation est parfois nécessaire pour obtenir une réduction pondérale suffisante.

■ **La correction de l'hyperglycémie.** La plupart des auteurs sont réticents quant à l'utilisation d'hypoglycémisants oraux tant que l'obésité n'est pas corrigée.

Cependant, si les sulfamides hypoglycémisants sont à peu près unanimement rejetés dans ce cas, certains restent fidèles aux biguanides.

■ **La présence de complications dégénératives** (*rétinopathie*, *neuropathie*, *néphropathie*) est une indication formelle à l'insulinothérapie mais dans ces cas l'amaigrissement est un impératif catégorique.

II. – DIABÈTE NON PLÉTHORIQUE

1° Diagnostic clinique

Le diabète intermédiaire ne se distingue que par quelques nuances du diabète gras que nous avons envisagé. Les circonstances du diagnostic et les complications sont en effet les mêmes. Cependant on peut insister sur :

– La fréquence d'un amaigrissement récent et important, accompagné d'asthénie.

– La fréquence avec laquelle on peut mettre en évidence un déséquilibre glycémique majeur : les glycémies dépassent facilement 16,5 mmol/l 3 g/l et la glycosurie est constante.

– La fréquence des complications dégénératives sévères (ce qui tend à faire penser que le diabète évolue depuis un temps assez long de façon larvée).

2° Particularités biologiques

Les dosages de l'insulinémie ont permis de constater que dans cette forme de diabète, la sécrétion était toujours insuffisante (quelquefois très basse) et toujours retardée.

3° Évolution

Elle se fait habituellement en quelques mois à quelques années vers le diabète insulino-dépendant.

4° Traitement

– *Le traitement par les sulfamides hypoglycémisants* trouve ici sa meilleure indication. Les sulfamides hypoglycémisants agissent en stimulant l'insulinosecrétion au niveau des cellules β . Ils semblent agir essentiellement sur la libération des granules d'insuline.

Le plus souvent, les sulfamides peuvent être employés seuls : par exemple le glibenclamide (*Daonil*, *Euglucon*) à la dose de 5 à 15 mg/j. Le produit doit être absorbé 1 h avant les repas. Il est inutile d'ajouter un autre sulfamide qui aurait le même mode d'action et il est inutile aussi de dépasser les doses indiquées car le pancréas ne pourra de toutes façons pas sécréter plus d'insuline. Les sulfamides de 2^e génération semblent beaucoup moins toxiques que les anciens. Toutefois de rares réactions allergiques ont été signalées. De plus les sulfamides hypoglycémisants peuvent provoquer en cas de surdosage des accidents hypoglycémiques sévères et prolongés.

Dans certains cas, les glycémies demeurent supérieures à la normale et il est possible d'ajouter de la metformine (*Glucophage retard*) : 1 à 2 comp. à 850 mg par jour.

L'apparition d'une hyperglycémie avec glycosurie importante indique qu'il est nécessaire de recourir à l'insulinothérapie.

De même, l'existence de complications (rétinopathie, néphropathie, ostéo-arthropathie) sont des indications à l'insulinothérapie.

III. – DIABÈTE INSULINODÉPENDANT

1° Diagnostic clinique

Le diabète insulino-dépendant de l'adulte et du sujet âgé ne possède pas de caractéristiques très affirmées.

La plupart du temps, il fait suite à une période plus ou moins longue de diabète non pléthorique traitable par sulfamides hypoglycémiants. Ailleurs, il est d'apparition brutale mais doit alors faire rechercher un facteur déclenchant (maladie pancréatique, endocrinopathie, médicament diabétogène).

2° Diagnostic biologique

Il s'agit d'un diabète insulino-dépendant banal avec glycosurie et cétonurie, évoluant vers l'acidocétose en l'absence d'insulinothérapie.

3° Traitement

L'objectif du traitement est de maintenir les meilleures conditions de vie possible en assurant une alimentation aussi normale que possible.

L'insuline est bien entendu nécessaire, mais étant donné l'âge des sujets, on est souvent moins exigeant quant au contrôle strict des glycémies car :

- les hypoglycémies peuvent être très graves chez le sujet âgé ;
- les complications dégénératives ont moins de temps pour se développer.

III. - COMPLICATIONS MÉTABOLIQUES AIGUES DU DIABÉTIQUE

A. HYPOGLYCÉMIE

L'hypoglycémie est l'accident métabolique le plus fréquent au cours du traitement du diabète (cf. Hypoglycémie p. 289)

B. ACIDOCÉTOSE

La décompensation acidocétosique est une éventualité encore trop fréquente au cours du diabète insulino-dépendant. Souvent révélateur chez l'enfant et l'adolescent, elle complique chez l'adulte une erreur de diététique ou de traitement, en particulier lors d'agressions diverses.

L'acidocétose ne représente plus que 1 % des morts chez les diabétiques du fait :

- du dépistage précoce,
- de la meilleure connaissance de la physiopathologie et du traitement.

I. – DIAGNOSTIC POSITIF ET DIFFÉRENTIEL

1° Au stade de décompensation acidocétosique sans coma

■ **Chez un diabétique connu.** Le diagnostic est systématiquement évoqué devant une aggravation de la condition du diabétique, une hyperglycémie avec une glycosurie et cétonurie importante.

Deux points capitaux sont à préciser :

- Y a-t-il un facteur de décompensation ?
- Y a-t-il une erreur dans le traitement ?
- **Les facteurs de décompensation** réclameront éventuellement un traitement particulier. Ce sont :
 - *Les infections de toute nature*, bactériennes ou virales, mais dont les principales localisations sont pulmonaire, urinaire, cutanée...
 - *Les traumatismes* (accidents, interventions chirurgicales, accouchements).
 - *La grossesse* est un facteur important de décompensation auquel il faut penser. L'acidocétose survient plus volontiers en fin de grossesse qu'au début.
 - *Les facteurs psycho-émotionnels de toute nature* peuvent « décompenser » un diabète sucré.
- **Les erreurs de traitement** sont fréquemment en cause :
 - *L'erreur de régime* (absorption de grandes quantités d'hydrates de carbone ou au contraire restrictions abusives ayant déclenché un amaigrissement préjudiciable).

– **L'erreur dans l'insulinothérapie** : injection mal faite (perte d'insuline) ou faite dans une lipodystrophie, dose d'insuline insuffisante et, surtout, non adaptation des doses, en cas de stress chez un diabétique mal surveillé.

– *L'administration d'un traitement diabétogène* (corticothérapie, œstroprogestatifs, diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse).

■ **Les données de l'examen** permettront de poser le diagnostic. Ce sont souvent les seules chez un diabétique non connu. La progressivité des signes qui se sont aggravés de jour en jour est une donnée capitale. Ce sont :

– **Une altération rapide de l'état général** où dominent amaigrissement et asthénie.

– *Un riche cortège de signes fonctionnels* où dominent la *polyuro-polydipsie intense, des signes digestifs* (nausées, vomissements, douleurs abdominales vives et diffuses qui ne doivent pas être confondues avec celles d'une urgence chirurgicale), *des signes nerveux* (céphalées et surtout somnolence, et parfois déjà obnubilation), *des signes respiratoires* (dyspnée ample et profonde, sans cause apparente, avec odeur « pomme de reinette » de l'haleine).

– **A l'examen physique**, assez pauvre, ce qui est évocateur, deux éléments à noter :

- *La tachycardie* avec tendance à la baisse de la pression artérielle ;
- *La déshydratation débutante* : langue et gencives sèches, conservation du pli cutané, tendance à l'hypotonie des globes oculaires.

– **Parmi les examens biologiques** l'hyperglycémie capillaire, la présence d'une glycosurie + + + + et d'une cétonurie importantes + + + confirme le diagnostic et *écarte tout diagnostic différentiel*.

Les bicarbonates plasmatiques sont abaissés aux environs de 20 mEq/l et le pH est encore généralement normal à ce stade.

On n'attendra pas le résultat des examens de laboratoire de glycémie (constamment élevée au-delà de 3 g/l, 16 mmol/l), l'urée sanguine pour commencer le traitement.

Sinon, l'évolution se ferait vers le coma.

2° Au stade de coma confirmé

Chez le malade, dans un coma plus ou moins profond, l'examen permet de noter quelques points essentiels :

– Il s'agit d'un coma calme et progressif, ce qui le distingue du coma hypoglycémique, d'apparition brutale et qui est agité.

– Il n'y a pas de signes neurologiques en foyer, ce qui oppose ce coma au coma vasculaire par exemple. Il faut toutefois avoir présente à l'esprit la notion d'un coma vasculaire qui peut entraîner une acidocétose chez un diabétique. En tout état de cause, il s'agit ici d'un coma flasque, avec abolition des réflexes ostéotendineux et cutanés, et abolition du tonus musculaire. Enfin, il n'existe pas de signe de Babinski.

Au total, la seule difficulté réside dans la distinction entre un coma acidocétosique et un autre coma métabolique : dans le cadre de ceux-ci, le coma urémique est très différent par l'aspect des malades et les antécédents, le coma hypoglycémique est agité, avec sueurs et signe de Babinski, le coma par intoxication barbiturique ou neuroleptique est seul assez semblable, mais deux éléments sont d'une importance capitale pour le diagnostic :

– La présence de signes respiratoires très particuliers. Chez ce sujet comateux, calme, flasque, on est frappé par l'importance de la dyspnée : la

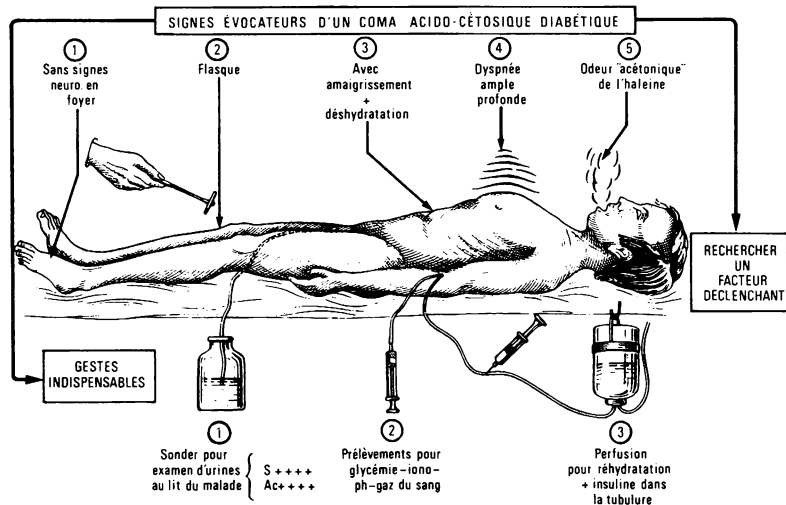


FIG. 58. – Acidocétose diabétique.

respiration est ample, bruyante, suspirieuse, en « soufflet de forge ». Cette dyspnée réalise typiquement le rythme de Kussmaul à quatre temps égaux en amplitude et en durée. En fait, le rythme de Kussmaul peut se voir dans toutes les dyspnées avec déshydratation et acidose importante. Enfin, cette dyspnée ne ressort pas d'une cause évidente (dyspnée *sine materia*) et s'accompagne d'une odeur spéciale de l'haleine dite odeur acétonique rappelant celle de la pomme de reinette sûrie.

– *La déshydratation est le deuxième élément fondamental.* Le faciès est émacié, creusé. La déshydratation est globale, comme en témoignent la conservation du pli cutané, l'hypotonie des globes oculaires, la sécheresse des muqueuses et surtout des gencives, enfin, point pronostique important, la chute de la pression artérielle.

Parmi les autres signes on peut noter une hypothermie.

Au total, un tel tableau évoque un coma métabolique, et les signes respiratoires joints à la déshydratation orientent vers une acidocétose.

3° *Éléments tirés des examens biologiques*

Quelques examens simples s'imposent immédiatement, comme d'ailleurs dans tous comas quels que soient les signes cliniques :

– **L'examen des urines.** La mise en place d'une sonde à demeure permet de retirer un échantillon d'urine où l'on recherche : la présence de sucre au *Clinitest* (on retrouve en général ++++), la présence d'acides cétoniques à l'*Acetest* (on trouve +++).

La présence de sucre et de corps cétoniques à la fois permet d'affirmer qu'il s'agit bien d'un coma acidocétosique (la présence d'acides cétoniques seuls ou avec des traces de sucre orienterait plutôt vers un coma hypoglycémique).

– **Les prélèvements sanguins** seront faits d'urgence. Au lit du malade, la glycémie capillaire dosée au moyen de l'*haemoglukotest* montre toujours des valeurs élevées au-delà de 16,5 mmol/l – 3 g/l). L'effondrement des bicarbonates à moins de 15 mmol/l, 25 mmol/l, la baisse du pH sanguin sont constants.

II. – PRONOSTIC

1° *Éléments du pronostic immédiat*

– *Un certain nombre d'éléments* sont essentiels : l'âge et le terrain, la profondeur du coma (réponse aux stimulations nociceptives, réflexes cornéen et pupillaire), le degré d'hypotension artérielle, l'existence d'une tachycardie importante, l'intensité clinique de la déshydratation. L'état rénal est également à suivre sur les chiffres de la diurèse horaire. Enfin, la présence d'un facteur pathologique associé, tel qu'une infection pulmonaire, urinaire ou un accident vasculaire, entre également dans la détermination du pronostic.

– *Biologiquement*, la profondeur des troubles hydro-électrolytiques revêt une moindre valeur pronostique mais complice le traitement. Ce sont essentiellement l'élévation de l'urée sanguine, et la profondeur de l'acidose.

2° *Éléments du pronostic ultérieur*

Le pronostic ultérieur est déterminé par la survenue ou non de complications cardio-rénales ou vasculaires. C'est donc sur les chiffres de la pression artérielle, de la diurèse, les signes de déshydratation, et les différents éléments biologiques que nous avons vus et qui seront surveillés toutes les heures, que se jugera l'évolution favorable ou non.

III. – COMPLICATIONS

1° *Complications cardio-vasculaires*

– Le **collapsus** est la menace la plus grave, liée à la fois à la déshydratation et à la souffrance myocardique. Parfois progressif le collapsus peut survenir brutalement, avec pression artérielle imprenable, extrémités livides et froides. Le traitement par les vasopresseurs et les tonicardiaques ne parvient pas toujours à rétablir une situation désespérée. Cette complication est l'apanage des gens âgés.

– L'**insuffisance cardiaque aiguë** avec tachycardie extrême, galop, œdème pulmonaire, et gros foie de stase, est plus rare. Elle est également très grave, témoignant d'une souffrance myocardique majeure.

– Les **accidents coronariens et l'infarctus du myocarde** ne sont pas exceptionnels chez les diabétiques artério-scléreux.

– Les **troubles du rythme** sont assez fréquents, et en général surviennent sur un cœur déjà lésé : en ce sens, ils sont de fâcheux pronostic.

Au total, les accidents cardio-vasculaires sont toujours graves au cours d'une décompensation acidocétosique, le plus grave d'entre eux étant le collapsus.

2° *Complications rénales*

Elles sont relativement fréquentes et essentiellement de deux types :

– L'**insuffisance rénale organique** ne se voit pratiquement que chez les diabétiques anciens, âgés, souvent hypertendus. Elle conduit rapidement à une oligo-anurie, tandis que le taux de l'azotémie et l'acidose s'aggravent. Même les épurations extra-rénales sont souvent sans effet.

– L'**insuffisance rénale fonctionnelle** est pratiquement constante au cours de ces décompensations acidocétosiques. Elle est liée à la fois à la déshydratation, l'acidose, la kaliopénie. Elle peut se manifester de deux façons :

– *ou bien par une oligurie importante*, voire une anurie, qui a une double conséquence : thérapeutique car elle complique gravement la réhydratation du malade, et pronostique car l'insuffisance rénale peut ne pas céder au traitement spécifique (dialyse ou épuration extra-rénale) et entraîner la mort.

– *Il peut s'agir aussi d'un syndrome polyurique*. Le rein ne pouvant concentrer les urines, il s'ensuit une déshydratation majeure. Cette néphropathie fonctionnelle polyurique est en général de meilleur pronostic que les néphropathies anuriques. Son facteur étiologique le plus important semble être l'hypokaliémie. Elle peut en général être prévenue : la surveillance d'une décompensation acidocétosique doit tenir compte des variations de l'ionogramme urinaire.

3° Complications neuro-végétatives

– Les complications purement neurologiques ne sont pas exceptionnelles au cours d'une décompensation acidocétosique, liées essentiellement à la déshydratation. Il peut sagir de crises convulsives, et surtout d'accidents hémiplegiques à craindre essentiellement chez le sujet âgé artérioscléreux. Ces complications impliquent toujours un pronostic grave. Beaucoup plus exceptionnels sont les accidents de type périphérique.

– Le syndrome végétatif se manifeste par des variations tensionnelles rapides, des bouffées vasomotrices, et surtout un hyperthermie souvent oscillante non liée à une surinfection. Ce syndrome témoigne d'une particulière gravité de la décompensation.

4° Autres complications viscérales

Elles sont plus rares, mais l'on peut observer des vomissements, graves au cours des comas, car source d'encombrement pulmonaire, des hémorragies digestives dont la pathogénie reste obscure.

5° Surinfections

Elles sont particulièrement fréquentes. Elles peuvent survenir au cours du traitement de la décompensation acidocétosique en dehors du fait qu'elles peuvent être évidemment un facteur déclenchant. Elles impliquent une surveillance particulière de ces malades, clinique (peau en particulier), radiologique (pulmonaire essentiellement), urinaire : examens fréquents du culot urinaire.

IV. – TRAITEMENT

Le traitement de la décompensation acidocétosique nécessite quatre types de mesures : l'insulinothérapie, la réhydratation, la correction des désordres hydro-électrolytiques, le traitement de la cause déclenchante s'il y a lieu.

1° Au stade de « pré-coma »

Le traitement est habituellement simple et efficace :

■ L'adaptation du régime et de l'hydratation :

1. – Si l'alimentation et l'hydratation sont possibles par voie orale, on doit l'utiliser :

- Apport calorique large, comportant 250 à 300 g d'hydrates de carbone par 24 h.
- Pallier les déficits hydro-électrolytiques :
 - (Eau : 35 à 40 ml/kg, soit 3 l pour 70 kg ;
 - Na : 3 à 4 mEq/kg, soit 200 mEq ou 7 g pour 70 kg ;
 - K : 2 à 3 mEq/kg, soit 200 mEq ou 8 g pour 70 kg).
- Ceci peut être réalisé par (au minimum) :
 - 1 litre d'eau de Vichy-Célestins (4 g de $\text{CO}_3\text{H Na}$) ;

- 1 litre de jus de fruits frais (100 mEq de K) ;
 - 1 litre d'eau d'*Évian* ;
 - en plus de l'alimentation et de ce que réclame le malade.
2. - Si l'apport n'est pas possible par voie orale (vomissements, diarrhée), on doit avoir recours aux perfusions : $\frac{10}{100}$
- Soluté glucosé hypertonique à 100 g/l : 21/24 h ;
 - Soluté bicarbonaté à 14 g/l : 500 ml/24 h ;
 - Soluté salé à 9 g/l : 500 ml/24 h ;
 - On ajoute des électrolytes en fonction du résultat des ionogrammes.

■ L'insulinothérapie :

- Si le diabétique n'était pas traité par l'insuline, il faut prescrire une insuline d'action rapide et brève (I. ordinaire ou *Actrapid**) en commençant par 4, 6 ou 8 unités par voie intramusculaire, selon les chiffres de la glycémie capillaire appréciée par bandelettes toutes les heures. On s'assurera par la surveillance des urines que la cétonurie disparaît rapidement.
- Si le diabétique était déjà traité par l'insuline, il est indispensable de modifier tout schéma thérapeutique qui ne comporterait pas au moins 3 injections d'insuline par jour et de traiter au début comme dans le cas précédent.

2° Au stade de coma

■ **Les gestes d'urgence.** Devant toute décompensation acidocétosique chez le diabétique, un certain nombre de gestes sont systématiques :

- la mise en place d'une sonde à demeure qui permettra le recueil des urines et la surveillance de la diurèse,
- la mise en place d'une perfusion qui permettra le traitement par voie intraveineuse,
- l'établissement d'une pancarte sur laquelle seront notés les signes vitaux (pouls, pression artérielle, signes de déshydratation, rythme respiratoire, etc.) et les résultats des prélèvements sanguins et urinaires. Seront inscrits également les différents éléments du traitement.

■ Dans les trois premières heures :

- **L'insulinothérapie.** L'insuline utilisée sera toujours une insuline d'action rapide (insuline ordinaire, ou insuline *Actrapid*) injectée dans la tubulure de la perfusion (*jamais* dans le flacon) à la dose moyenne de 20 à 30 unités par voie intraveineuse toutes les heures. D'autres auteurs injectent de petites doses (10 à 15 unités) par voie i.m. toutes les heures, ce qui semble une technique sûre et dénuée de risques lorsque le diabétique n'est pas sévèrement déshydraté. L'insuline peut également être administrée à l'aide d'une pompe.

- **La réhydratation.** La réhydratation est guidée par la notion qu'un diabétique acidocétosique a un déficit de 6 à 10 litres de liquide au total. Étant donné que la moitié au moins de ce déficit doit être corrigée dans les six premières heures, on passera donc dans ces trois premières heures environ 500 cm³ de liquide à l'heure. La nature des liquides est moins importante que la quantité de liquide à perfuser. Toutefois, il est pratique de lutter à la fois contre la déshydratation, l'acidose et le déficit électrolytique : un rythme de

perfusion de 500 cm³ à l'heure semble en général suffisant ; la nature des liquides à perfuser est en général la suivante :

- soluté bicarbonaté isotonique à 14 g/l : 1 litre,
- soluté physiologique salé à 9 g/l : 1 litre,
- soluté glucosé isotonique à 50 g/l : 1 litre.

■ **Les trois heures suivantes.** C'est en général vers la 4^e, 5^e ou 6^e heure que les accidents secondaires liés en particulier au traitement peuvent se produire : c'est la raison pour laquelle cette période doit être particulièrement surveillée.

- **Le traitement par l'insuline** doit être modifié suivant les résultats des examens d'urine : dès que la cétonurie diminue ou disparaît, on remplace l'insulinothérapie intramusculaire par des injections d'insuline par voie sous-cutanée. La dose est variable suivant les chiffres de la glycémie capillaire.

- **La réhydratation** est continuée, en se guidant sur l'état clinique et la diurèse. A ce stade du traitement, l'on perfuse en général du soluté glucosé isotonique.

- **Les accidents liés au traitement** sont de deux ordres :

- **L'hypoglycémie.** Cet incident devrait pouvoir être évité par une surveillance correcte. Les signes qui doivent attirer l'attention sont des sueurs, une tachycardie insolite, un certain degré d'agitation qui est possible, et un signe de Babinski bilatéral. Le doute sera levé par la mesure de la glycémie capillaire : l'injection de 20 à 40 ml de soluté glucosé hypertonique à 30 p. 100 dans la tubulure de la perfusion est de toutes façons parfaitement justifiée.

- **L'hypokaliémie.** C'est un risque très important au moment où, sous l'influence du traitement, la glycémie baisse (le glucose réintégrant les cellules). La baisse du potassium sanguin peut être extrêmement rapide et se traduire par des signes électrocardiographiques. Il est donc logique de prévenir cette possibilité par addition systématique de 2 g de chlorure de potassium dans chaque flacon de perfusion à partir de la 3^e heure.

■ **De la 6^e à la 24^e heure,** le traitement doit être ajusté en fonction de la surveillance clinique. Dans l'ensemble, le diabétique reprend conscience vers la 6^e heure. L'insulinothérapie doit être continuée toutes les 4 heures par voie sous-cutanée en se basant sur la surveillance des urines et des glycémies capillaires.

3^o Adaptation ultérieure du traitement

Après l'épisode aigu, le diabétique devra être « rééquilibré ». Trois cas sont possibles :

■ **L'accroissement des besoins en insuline.** Il faudra remplacer le plus souvent l'insuline d'action rapide par de l'insuline d'action *lente* ou *semi-lente* : dans la plupart des cas, on sera amené à prescrire les 2/3 de la dose totale journalière d'insuline d'action rapide.

■ **Le retour à l'équilibre antérieur.**

■ **La diminution des doses** si le diabétique était mal contrôlé avant le coma et s'il est actuellement bien équilibré.

Dans tous les cas, l'insulinothérapie sera adaptée au régime prescrit.

Surtout, si l'acidocétose résulte d'une erreur de traitement, il faudra expliquer à nouveau au diabétique les conditions nécessaires à un traitement correct.

C'est la meilleure prévention de l'acidocétose qui demeure malgré le progrès accompli, un accident sérieux dans la vie du diabétique.

C. – HYPEROSMOLARITÉ

Le coma hyperosmolaire est une entité définie par la survenue de troubles de la conscience chez un diabétique, au cours duquel la glycémie est constamment élevée au-delà de 33 mmol/l, 6 g/l *sans cétose*. Il existe une hyperosmolarité supérieure à 350 mOsm/l et une déshydratation.

I. – PHYSIOPATHOLOGIE

■ **L'hyperglycémie massive** est le premier point fondamental. Elle est liée à l'inactivité de l'insuline restante ou à l'absence totale d'insuline qui empêchent la pénétration cellulaire du glucose.

De plus, il existe une libération massive des réserves glucosées à partir du glycogène hépatique.

■ **La déshydratation majeure** découle de l'hyperglycémie qui entraîne une diurèse osmotique avec déshydratation extra-cellulaire qui aggrave l'hyperosmolarité. Cette dernière provoque une déshydratation intra-cellulaire rapide : ainsi est réalisée une perte d'eau massive et globale.

La déshydratation s'accompagne d'une altération de la « pompe à sodium » membranaire avec fuite des électrolytes.

■ **L'absence de cétose** est plus difficile à expliquer mais semble en partie due au fait que l'hyperglycémie d'une part permet une glycolyse cellulaire suffisante pour bloquer la lipolyse (donc la formation de corps cétoniques), et d'autre part réduit aussi la cétogenèse hépatique (par manque de substrats cétoènes).

II. – CLINIQUE

■ **Circonstances d'apparition :**

– Le coma hyperosmolaire survient dans l'immense majorité des cas chez des malades âgés (60 ans en moyenne). La prédominance féminine a été signalée.

– Le diabète est souvent méconnu avant l'apparition de l'hyperosmolarité.

– Ailleurs, le diabète était connu mais contrôlé par le régime seul ou les hypoglycémifiants oraux.

– Les facteurs déclenchants sont de deux ordres : ceux qui provoquent une déshydratation (fièvre élevée, traitements par les diurétiques thiazidiques,

diarrhée, vomissements), et ceux qui induisent une hyperglycémie (traitement par les corticoïdes par exemple).

■ **Le tableau clinique** se complète progressivement : tandis que la conscience s'altère – et entraîne souvent une adipsie – la déshydratation s'aggrave, liée à une polyurie de plusieurs litres par jour.

– *Le coma est d'intensité variable.* Il ne possède pas de caractéristiques très spéciales mais on peut constater quelques troubles neurologiques (liés à la souffrance cellulaire) : convulsions, myoclonies, hyperréflexivité et quelques fois un signe de Babinski bilatéral.

– *La déshydratation* est en fait le signe capital. Elle est globale :

- extracellulaire avec peau sèche gardant le pli et surtout hypotension artérielle qui évolue spontanément vers le collapsus ;
- intracellulaire avec langue rôtie, fièvre, absence de sueurs.

La perte de poids est constante et importante. A ce stade, la polyurie diminue et est suivie d'une oligurie.

Cependant, ce coma chez un diabétique ne ressemble pas à la décompensation acidocétosique car il n'y a aucune dyspnée particulière.

– *Au lit du malade*, la présence de glucose en quantité massive dans les urines, sans cétose, signe le diagnostic.

III. – EXAMENS BIOLOGIQUES

Ils confirment le diagnostic et donneront certains éléments permettant d'évaluer le pronostic :

■ **L'hyperglycémie** dépasse toujours 33 mmol/l, 6 g/l, atteignant parfois 55 mmol/l, 10 g/l.

■ **L'ionogramme** montre la plupart du temps une hypernatrémie (entre 150 et 160 mmol/l) ; mais celle-ci peut être apparemment normale si la fuite électrolytique a été importante.

- La kaliémie est en général assez basse (3 à 3,5 mmol/l).
- Les bicarbonates sont autour de 18 mmol/l témoignant d'une légère acidose métabolique.
- L'urée sanguine est toujours élevée 890 à 950 mmol/l.
- L'hématocrite et le chiffre des protides sanguins montrent l'hémoconcentration mais, comme il existe une fuite d'eau et d'électrolytes, cette l'hémoconcentration ne donne qu'un reflet incomplet de la gravité de la situation.

En conclusion, l'osmolarité plasmatique est toujours très élevée et permet de calculer approximativement la perte d'eau :

$$\text{Osmolarité} = [\text{Na mmol/l} + 10] \times 2 + \text{glycémie mmol/l (}^1\text{)}.$$

On admet que la perte d'eau est d'environ 300 à 400 ml chaque fois que l'osmolarité augmente de 1 %.

Une osmolarité supérieure à 360 est de pronostic péjoratif.

(1) Normalement ; $(140 + 10) \times 2 + 5,5 = 305 \text{ mOsm/l.}$

Tableau XXXIV

Osmolarité	Augmentation en %	Déficit approximatif en litres d'eau
300	0	0
330	10	3 à 4
350	16	4,8 à 6,4
360	20	6 à 10

■ **Les dosages urinaires** permettent de suivre l'évolution et d'adapter la thérapeutique :

– *La natriurèse* des 24 heures est conservée au début mais ne tarde pas à baisser.

La perte totale de Na^+ au cours d'un coma hyperosmolaire se situe autour de 10 mEq/kg (soit 700 mEq pour un sujet de 70 kg, c'est-à-dire 15 à 20 g de Na^+).

– *La kaliurèse* est importante, et le déficit potassique atteint 6 à 9 mEq/kg de K^+ soit 20 à 30 g de K^+ pour 70 kg.

Ces pertes devront être compensées lors du traitement.

– *Quant à la glycosurie*, elle est très importante au début du coma et sa diminution progressive est le témoin de l'efficacité du traitement.

IV. – ÉVOLUTION-COMPLICATIONS

Le coma hyperosmolaire reste d'une haute gravité malgré les méthodes modernes de réanimation.

– *L'évolution favorable*, dans la moitié des cas, se fait vers la reprise progressive de la conscience tandis que la pression artérielle remonte et que la déshydratation et les troubles biologiques se réparent.

– Ailleurs, *des complications surviennent*. Elles sont de règle lorsque le malade est âgé. Ce sont essentiellement des complications vasculaires : outre un collapsus brutal, on peut voir des accidents coronariens ou cérébraux.

Tardivement une insuffisance rénale peut se développer.

Dans tous les cas, la *mort subite* est à craindre, souvent même lorsque les troubles biologiques sont corrigés.

V. – FORMES CLINIQUES

Le coma hyperosmolaire peut s'accompagner d'une acidocétose initiale mineure qui disparaît au cours de l'évolution alors que l'hyperosmolarité se développe.

Ces « formes frontières » (Warembourg) se voient dans 10 % des cas et ne doivent pas induire en erreur : le problème est bien à l'hyperosmolarité et non à l'acidose.

VI. – TRAITEMENT

Il repose sur trois gestes : réhydratation, réparation du déficit ionique, insulinothérapie.

■ **La réhydratation** doit être rapide puisque la quantité totale d'eau perdue avoisine au moins 8 à 10 l. Toutefois, il peut être dangereux de dépasser 1 litre/heure.

Les liquides doivent être isotoniques au début (3 premières heures), puis hypotoniques ensuite.

Il est justifié de commencer par du soluté salé isotonique puis du soluté glucosé isotonique.

■ **Les apports ioniques :**

– le *potassium* doit être apporté en quantité importante (un minimum de 15 à 20 g de ClK/24 h) réparti dans les liquides de perfusion.

– Le *sodium*, sous forme de ClNa, sera ajouté également.

(Il est nécessaire de prendre garde à ne pas rendre les liquides de perfusion hypertoniques.)

Dès que le malade a repris conscience, un apport buccal est préférable.

■ **L'insulinothérapie.** L'insuline n'étant active que sur des cellules réhydratées ; des doses modérées sont suffisantes : 10 à 20 unités par voie i.v. toutes les heures en surveillant la glycosurie.

Il est évident qu'un traitement étiologique (antibiothérapie pour une infection pulmonaire par exemple) peut s'avérer nécessaire.

D. – ACIDOSE LACTIQUE

L'acide lactique est un dérivé de la glycolyse capable, lorsqu'il s'accumule, de déclencher une acidose grave.

Les comas avec acidose lactique, bien que rares, doivent être connus et dépistés car seule une réanimation intensive est capable d'éviter l'évolution vers la mort.

I. – PHYSIOPATHOLOGIE

■ **Les mécanismes de l'acidose lactique.** L'acide lactique dérive de l'oxydoréduction de l'acide pyruvique lors de la glycolyse quand l'oxygène fait défaut.

L'acide lactique doit nécessairement être réoxydé en acide pyruvique pour ne pas s'accumuler : ceci nécessite un métabolisme oxydatif correct. De plus, les voies d'utilisation ne peuvent être que la glycolyse cellulaire ou la néoglycogénèse hépatique.

Le taux normal de l'acide lactique est de 1 à 1,7 mmol/l (120 mg/l). Les mécanismes par lesquels une hyperlactacidémie peut survenir sont :

– d'une part, une *hypoxie cellulaire* telle qu'on l'observe dans les insuffisances circulatoires aiguës, les défaillances respiratoires sévères, l'alcoolisme aigu, les syndromes infectieux ;

- d'autre part, *une inhibition de la néoglycogénèse hépatique* telle qu'on l'observe dans les cirrhoses et surtout au cours de l'administration de *biguanides* qui peuvent jouer un rôle déterminant dans l'apparition de l'acidose lactique.

A ces mécanismes fondamentaux, il faut ajouter l'insuffisance rénale mais moins que la baisse d'épuration des lactates, il semble que ce soit plutôt l'accumulation plasmatique des métabolites actifs des biguanides qui soit en jeu. En effet, la quasi totalité des malades ayant une acidose lactique avec insuffisance rénale absorbaient des biguanides.

■ **Les conséquences de l'acidose lactique.** L'acide diffuse dans tous les milieux biologiques et est complètement dissocié en lactate et ion H^+ . Ce dernier accepté par le bicarbonate est neutralisé jusqu'à un certain point au-delà duquel le pH s'abaisse.

L'acide lactique s'accumulant prend une place notable parmi les anions (Cl , CO_3H^- , protides), mais comme il n'est pas dosé par les méthodes habituelles il semble qu'il existe un « trou » dans la colonne des anions. Lorsque l'acidose progresse, elle entraîne des manifestations neurologiques, cardio-vasculaires, rénales difficilement réversibles.

II. - CLINIQUE

■ **Les circonstances de survenue :** l'acidose lactique survient surtout chez des sujets âgés de plus de 50 ans. Une prédominance féminine est notée par la plupart des auteurs. Dans la majorité des cas, on retrouve la notion d'une pathologie sous-jacente : insuffisance rénale, hépatique, cardiaque, respiratoire.

Le diabète est rarement insulindépendant. La plupart du temps, il s'agit d'un diabète non insulindépendant traité par les biguanides [la phenformine (*Insoral* ^(R)) a été retirée du commerce] ; les cas d'acidose lactique liés à la metformine (*Glucinan* ^(R), *Glucophage* ^(R) simple ou retard, *Stagid* ^(R), *Diabiphage* ^(R), *Glucosulfa* ^(R)) ont été observés chez des diabétiques en insuffisance rénale aiguë ou chronique ou lors de l'ingestion de doses massives dans un but suicidaire.

- **Le début** de l'acidose lactique peut se faire de deux façons :
 - rarement, *il est progressif* marqué par des troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales) et des crampes musculaires. Dans ces cas, un traitement préventif est possible ;
 - bien plus fréquemment, le début est brutal.

- **La période d'état** est marquée par une symptomatologie cardio-vasculaire, neurologique, respiratoire, rénale et métabolique :

- *Les signes cardio-vasculaires* sont dominés par le collapsus dont le pronostic est grave.
- *Les signes neurologiques* comportent une obnubilation d'intensité croissante aboutissant à un coma souvent agité.

Il s'agit, par ailleurs, d'un coma isolé sans signe neurologique objectif.

- *Les signes respiratoires* sont constants : il s'agit d'une dyspnée ample et profonde réalisant souvent le rythme à quatre temps de Kussmaul. Par contre, il n'y a pas d'odeur acétonique de l'haleine.

- *Les signes métaboliques* comportent une hypothermie (15 % des cas) et surtout une déshydratation (25 % des cas) d'intensité variable.

III. – SIGNES BIOLOGIQUES

Ils permettent de distinguer ce coma des autres comas métaboliques du diabétique.

- d'une part, la glycosurie est faible correspondant à une glycémie peu élevée, et il n'y a que peu ou pas de cétonurie,
- d'autre part, il existe une acidose majeure avec $\text{pH} \leq 7,10$ et $\text{CO}_3\text{H}^- \leq 10 \text{ mmol/l}$.
- enfin et surtout, il existe un « trou anionique » dû à la présence d'acide lactique : la colonne des anions (Cl^- , + CO_3H^- + protides) n'équilibre plus celle des cations (Na^+ et K^+) et le trou est au moins de 16 mmol/l.
L'acide lactique est élevée ($\geq 7 \text{ mmol/l}$).

IV. – ÉVOLUTION

Malgré un traitement bien conduit le pronostic est très défavorable, la mort survenant dans près de 50 p. 100 des cas par collapsus avec oligo-anurie irréversible.

V. – TRAITEMENT

Il ne peut être conduit qu'en service spécialisé :

- le glucose et/ou l'insuline sont administrés à la demande ;
- le remplissage vasculaire est nécessaire ;
- l'alcalinisation par bicarbonate de sodium ou par T.H.A.M. (*Trisaminol*) est une thérapeutique symptomatique importante mais insuffisante ;
- l'épuration extra-rénale est indispensable. Lorsque l'hémodialyse est impossible (collapsus), on a recours à la dialyse péritonéale.

En fait, la gravité de l'acidose lactique justifie des mesures préventives : ne pas employer de biguanides en cas d'atteinte rénale, hépatique, cardiaque ou respiratoire.

Dès l'apparition de signes prémonitoires, mettre en place une alcalinisation plasmatique et transférer le sujet en service spécialisé pour épuration extra-rénale.

LES COMPLICATIONS DU DIABÈTE

A. – COMPLICATIONS ARTÉRIELLES

Actuellement, moins de 1 % des diabétiques meurent de coma acidocétotique, alors que 60 % sont victimes d'un accident vasculaire pour peu que le diabète évolue suffisamment longtemps.

I – PHYSIOPATHOLOGIE

L'ensemble des auteurs s'accordent pour penser que l'angiopathie diabétique est la source de la plupart des complications du diabète car elle frappe les capillaires (dont la membrane est épaissie), les veines (tortueuses, dilatées, perméables) et surtout les artères : la macroangiopathie est l'aboutissement non seulement de la microangiopathie mais également des perturbations métaboliques du diabète sucré et de ses conséquences (infiltration lipidique de la paroi, calcifications...). Outre ces éléments, il faut aussi noter le rôle de facteurs ethniques et de l'hérédité.

Les complications artérielles sont 2 à 4 fois plus fréquentes chez le diabétique que chez le non diabétique et ceci quel que soit le mode d'enquête utilisé (recherche du diabète chez les « artériels » et des complications artérielles chez les diabétiques).

L'artériosclérose est la cause majeure de ces complications et sa fréquence recoupe celle des complications artérielles.

■ **Les principales atteintes siègent sur :**

- les artères coronaires,
- les artères cérébrales,
- l'aorte abdominale,
- les artères des membres inférieurs.

Ces artériopathies frappent 40 à 60 % des diabétiques vers 40 à 50 ans alors qu'elles n'atteignent que 20 à 50 % des sujets non diabétiques.

■ **L'hypertension artérielle** frappe 55 % des diabétiques après 40 ans. Elle est d'origine plus athéromateuse que rénale.

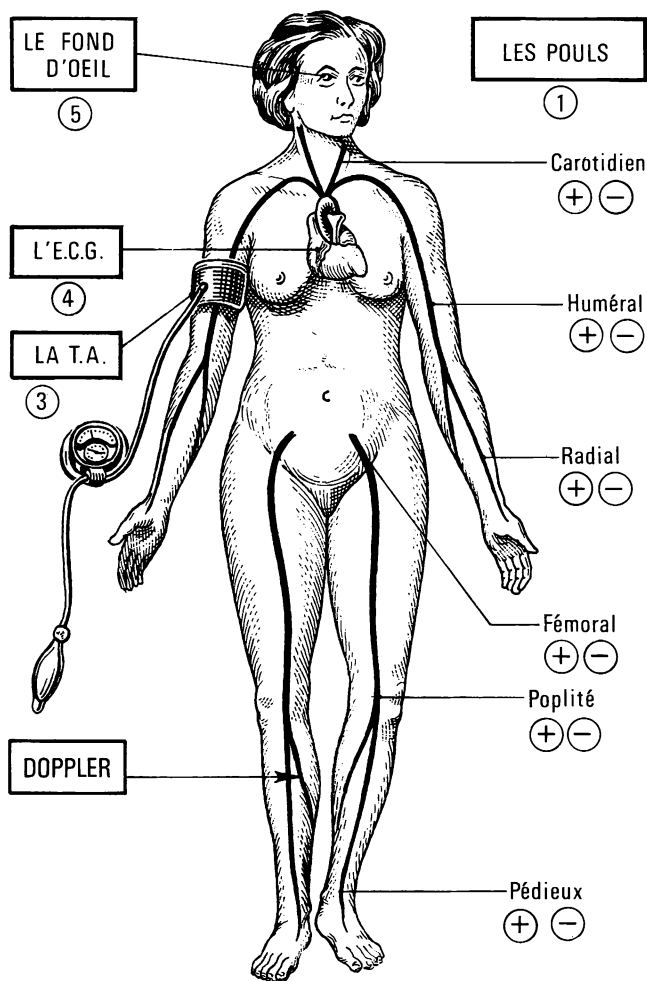


FIG. 59. – Étapes de l'examen vasculaire dans le diabète sucré.

II. – ARTÉRIOPATHIES

■ Les complications coronariennes :

– L'angine de poitrine a une fréquence diversement appréciée : de 7 à 60 % des diabétiques selon les séries.

Elle ne diffère pas par sa symptomatologie de l'angor d'effort habituel. Elle inquiète parce qu'elle survient chez un sujet relativement jeune.

Il faut insister sur la relative fréquence *des formes muettes électriquement* alors que les manifestations cliniques sont importantes.

A l'inverse, il est *des formes muettes cliniquement*, mais avec des signes électriques évidents d'ischémie parfois étendue.

C'est assez souligner l'intérêt fondamental de l'électrocardiogramme systématique chez les diabétiques (quel que soit le type du diabète).

– **L'infarctus du myocarde** est très fréquent (1/3 des diabétiques autopsiés selon certaines enquêtes) et représente la moitié des morts vasculaires.

Là encore, c'est la latence de cet accident qui doit être soulignée.

L'électrocardiogramme systématique permet souvent de retrouver une onde Q de nécrose alors que le diabétique n'avait présenté aucune manifestation prémonitoire.

En conclusion, les coronaropathies sont plus fréquentes chez le diabétique que chez le sujet non diabétique en particulier chez la femme, et doivent être dépistées par un ECG de principe (au besoin après effort).

Un traitement anticoagulant prolongé peut réduire la fréquence des accidents graves mais une rétinopathie importante constitue une contre-indication formelle à son emploi. La coronarographie ou un pontage chirurgical sont rarement possibles sur ces réseaux artériels de mauvaise qualité.

■ **Les artériopathies cérébrales** représentent 5 à 10 % des décès selon certaines statistiques.

– **La thrombose de la carotide interne** est un accident relativement fréquent dont le traitement chirurgical d'urgence s'impose.

L'auscultation soigneuse des artères cervicales permet parfois de dépister un souffle carotidien pathologique avant l'accident aigu.

– **L'atteinte des artères cérébrales** est diffuse mais il est fréquent de mettre en évidence :

– *un syndrome vertébro-basilaire* avec des céphalées postérieures, des vertiges aux changements de position brusques, des troubles vestibulo-labyrinthiques ;

– *des épisodes de ramollissement « a minima »* avec perte de connaissance brève, signes neurologiques en foyer témoignant d'une lésion dont la topographie peut être variable depuis le cortex jusqu'au tronc cérébral.

– Bien entendu, des *accidents majeurs* entraînant une hémiplegie peuvent survenir.

D'une manière générale, l'évolution est péjorative, certains malades devenant rapidement de « grands artériels » irrécupérables, d'autres présentent une évolution plus lente émaillée de divers petits accidents dont les séquelles finissent par s'ajouter.

■ **L'atteinte de l'aorte abdominale** ne possède pas de sémiologie propre au cours du diabète sucré.

■ **Les artérites des membres inférieurs** dominent les artériopathies du diabète par leur fréquence (jusqu'à 77 % des diabétiques suivant certaines statistiques) et leur gravité fonctionnelle.

– **A un stade précoce**, le dépistage de l'artériopathie est un impératif catégorique. Le premier geste est la palpation des poulx pédieux et rétromalléolaires, l'appréciation de la chaleur cutanée. La mesure de l'indice oscillométrique est essentielle, trop souvent négligée, car elle a une valeur diagnostique considérable et la surveillance de cet indice permettra de suivre l'évolution sous traitement. Cependant l'examen ultrasonographique au doppler est plus précis.

La mise en évidence d'une atteinte artérielle doit systématiquement entraîner la recherche de troubles trophiques, dans la genèse desquels une atteinte nerveuse est le plus souvent associée :

- recherche de douleurs spontanées ;
- appréciation de la sensibilité superficielle et profonde du membre inférieur à tous les modes (particulièrement des orteils) ;
- recherche d'excoriations cutanées, de durillons, de débuts de maux perforants plantaires ;
- radiographies des pieds à la recherche de lésions osseuses.

Ainsi l'artérite diabétique est assez particulière par l'atteinte distale et le contraste entre l'absence de troubles sensitifs précoces et l'apparition rapide des troubles trophiques.

– **A un stade plus tardif**, l'artérite est alors évidente avec douleurs, claudication intermittente et le plus souvent troubles trophiques associés. Une douleur de décubitus traduit un stade encore plus avancé.

La menace essentielle est celle d'une gangrène distale. Des thromboses artérielles sont possibles. Enfin le traitement chirurgical restaurateur est rarement possible et efficace.

■ On peut rapprocher des artérites des membres inférieurs, **les artérites des membres supérieurs**. Elles sont plus rares, mais elles doivent faire évoquer le diabète sucré au premier chef.

Leur latence rend le diagnostic souvent tardif, quelquefois à l'occasion d'une nécrose distale d'un ou plusieurs doigts.

■ Les gangrènes diabétiques

– **Le mode d'apparition** : longtemps latente, l'ischémie brutale d'un segment de membre peut survenir à tout instant. Elle est favorisée par un traumatisme, une écorchure, une exposition au froid, une infection (notamment mycosique).

– **La gangrène distale** est la plus fréquente. Elle est particulière parce qu'elle commence presque toujours aux endroits exposés aux microtraumatismes : région péri-unguéale d'un orteil, bord externe du pied.

Au début, la lésion est peu douloureuse : d'abord rouge, elle devient violette, puis noire. Les tissus nécrosés s'éliminent par l'orifice d'une phlyctène.

Inévitablement, cette lésion s'enflamme et s'infecte avec retentissement loco-régional et souvent général.

Parfois, la gangrène est plus étendue d'emblée, voire massive, et met en jeu le pronostic vital.

– **D'autres aspects sont possibles** : ischémie aiguë d'un membre à la suite d'une oblitération artérielle brutale. Gangrènes à foyers multiples plus rares.

– **Le traitement** de la gangrène diabétique artéritique se base sur le repos et l'absence d'appui absolu. On peut y adjoindre des vasodilatateurs par voie générale et éventuellement intra-fémorale. Une antibiothérapie associée est nécessaire (guidée par les prélèvements et l'antibiogramme). Enfin, le traitement anticoagulant est quelquefois salvateur.

Toutefois, la cicatrisation n'est obtenue que si la gangrène est limitée. En cas de gangrène étendue, seule l'amputation est efficace.

Dans tous les cas, le véritable traitement est préventif : équilibre correct des glycémies et traitement de l'hypertension artérielle. Surtout, soins attentifs des pieds : port de chaussures confortables non serrées. Éviter toute irritation au niveau d'un durillon, d'un hallux valgus.

Soigner immédiatement toute excoriation, toute plaie même minime, la moindre mycose.

Enfin, respect d'une hygiène quotidienne des pieds (bains, changement de chaussettes). Le diabétique doit être dûment éduqué à cet égard, de même qu'on doit lui signaler le rôle néfaste du tabac.

III. – HYPERTENSION ARTÉRIELLE

La fréquence de l'hypertension artérielle au cours du diabète mérite d'être soulignée : environ 60% des diabétiques de plus de 40 ans sont hypertendus (70 % chez les obèses, 35 % chez les non-obèses).

■ **La symptomatologie clinique** n'a rien de particulier. C'est une hypertension artérielle permanente, systolodiastolique de degré variable.

■ **Les examens paracliniques** ont surtout pour intérêt de rechercher une cause particulière et d'établir un pronostic :

- **Les causes particulières** : l'association de diabète + hypertension artérielle doit faire discuter 3 endocrinopathies :
 - le phéochromocytome où l'hypertension artérielle est souvent paroxystique ;
 - le syndrome de Cushing ;
 - l'acromégalie.

Mais les signes associés viennent rapidement lever le doute dans ces cas.

– **Le pronostic** dépend du degré de diffusion de l'atteinte artérielle (rein, coronaires, cerveau) et du retentissement cardio-rénal.

■ **Le traitement de l'hypertension artérielle** est possible et efficace en associant diversement les diurétiques, les hypotenseurs centraux et même les β -bloquants cardiosélectifs sous surveillance régulière.

■ **L'évolution** : même en traitant correctement le diabétique, l'hypertension artérielle aggrave le pronostic car elle témoigne souvent d'un diabète évolué et d'un athérome diffus.

B. – COMPLICATIONS OCULAIRES

Les complications oculaires du diabète sucré sont dominées par la rétinopathie diabétique. D'autres manifestations sont possibles que nous envisagerons ensuite.

I. – RÉTINOPATHIE DIABÉTIQUE

1° *Fréquence*

Elle est diversement appréciée par les auteurs, variant dans certaines séries de 4 à 20% et dans d'autres séries de 8 à 47 %.

Il paraît toutefois évident que la fréquence augmente avec la durée du diabète et l'âge du diabétique.

2° *Conditions d'apparition*

D'une manière générale, il semble bien établi à l'heure actuelle que la rétinopathie diabétique apparaît d'autant plus vite que les glycémies sont peu ou pas contrôlées (voir *Physiopathologie*).

3° *Classification*

Il n'existe pas de classification entièrement satisfaisante de la rétinopathie diabétique dans la mesure où, en dehors de la gravité des lésions par elles-mêmes, devrait intervenir leur localisation par rapport aux zones les plus sensibles de la rétine.

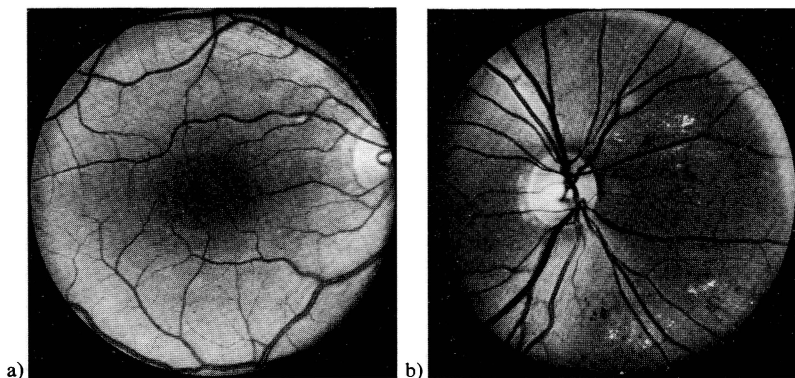


FIG. 60 :

a) Fond d'œil normal.

b) Rétinopathie diabétique (stade III) : micro-anévrysmes + exsudats.

La classification la plus généralement adoptée est celle d'Alaerts et Slosse (1957) :

- stade I : anomalies des veinules périmaculaires qui sont dilatées et laissent diffuser la fluorescéine ;
- stade II : présence de micro-anévrysmes ;
- stade III : présence d'hémorragies et d'exsudats ;
- stade IV : atteinte des gros troncs veineux avec ou sans néovaisseaux ;
- stade V : présence de néovaisseaux, d'hémorragies du vitré, d'une gliose proliférante ;
- stade VI : glaucome hémorragique, décollement de la rétine, cécité.

La diminution de l'acuité visuelle n'est pas parallèle à ces stades. En effet, une hémorragie au niveau de la macula (stade III) peut entraîner une diminution de la vision plus importante qu'une atteinte d'un tronc veineux ou la présence de néovaisseaux.

Toutefois, l'évolutivité de la rétinopathie est en général assez rapide à partir du stade de rétinite proliférante.

4° Pronostic

Il est d'autant plus sévère que l'atteinte oculaire est importante (tableau 31), car il existe une corrélation avec l'atteinte des glomérules rénaux. Cependant, le pronostic ne s'aggrave réellement qu'à partir du stade IV.

Tableau XXXV – Relations entre les manifestations oculaires et rénales de la micro-angiopathie

Stades de la rétinopathie	% de glomérules normaux
I – 0	69
II – Micro-anévrysmes anomalies veineuses	49
III – Hémorragies. Exsudats	29
IV – Rétinopathie proliférante	0

Survie en fonction de l'atteinte rénale.

% de glomérules normaux	Survie en % (nombre d'années)				
	1	2	3	4	5
> 67	89	81	76	69	60
34 à 66	96	87	79	79	79
< 33	52	36	25	17	12

5° Physiopathologie

La rétinopathie diabétique est essentiellement en rapport avec la micro-angiopathie. Deux phénomènes essentiels expliquent les manifestations cliniques :

- d'une part, la fragilité des vaisseaux qui est à l'origine d'hémorragies rétinienues et vitréennes. Par contre, les micro-anévrysmes ne se rompent habituellement pas.

- d'autre part, les obstructions vasculaires liées à l'épaississement des parois, aux thromboses (favorisées par l'hyperagréabilité plaquettaire) et aux occlusions des micro-anévrysmes.

Il en résulte des zones d'exclusion rétinienne avec perte fonctionnelle des cellules.

6° Manifestations cliniques

Les troubles de la vision sont d'importance variable : la baisse de l'acuité visuelle est le symptôme le plus fréquent mais non le plus précoce. Elle peut être progressive ou brutale, partielle ou globale suivant la topographie et la surface du champ rétinien atteint.

- L'examen du fond d'œil à l'ophtalmoscope permet de faire le bilan des lésions. *Il est toujours indispensable de disposer chez un diabétique d'une angiographie à la fluorescéine* pour décider de la thérapeutique à appliquer.

On distingue classiquement par ordre de gravité croissante :

■ **La dilatation des capillaires veineux périmaculaires** est mieux vue à l'angiographie qu'à l'ophtalmoscope, car elle laisse souvent diffuser le colorant en nappe, ce qui témoigne de l'hyperperméabilité capillaire.

■ **Les micro-anévrysmes** apparaissent comme de petits points foncés (ou brillants à l'angiographie) appendus à la paroi des capillaires. Leur taille est de 20 à 50 μ . Ils ne sont pas pathognomoniques, mais très caractéristiques du diabète sucré.

Ils entourent en général les zones d'exclusion de la rétine et sont d'autant plus nombreux que la rétinopathie est évoluée.

Ils augmentent de volume, puis leurs parois se hyalinisent et ils s'excluent de la circulation. Rarement, ils se rompent donnant lieu à une micro-hémorragie punctiforme.

■ Les hémorragies et les exsudats

- *Les hémorragies punctiformes arrondies ou étendues irrégulières* ont toujours un pronostic péjoratif car elles menacent directement la vision. Un des buts essentiels du traitement est de les prévenir.

- *Les exsudats*. Schématiquement, il existe deux types d'exsudats :

- les uns profonds, de couleur jaune cireux due à l'accumulation des substances lipidiques, de forme déchiquetée, entourant la macula ; ils réalisent la rétinite circinée ;
- les autres superficiels par rapport aux vaisseaux sont blanc cotonneux. Ils seraient dus au gonflement des gaines myéliniques des fibres nerveuses. Ils sont assez spécifiques du diabète.

■ **Les atteintes des gros troncs veineux**. Les veines sont dilatées, irrégulières souvent entourées d'une gaine de « périphlébite » blanchâtre.

De plus, elles peuvent être oblitérées par des thromboses parcellaires ; plus rarement, une thrombose de la veine centrale entraîne une perte de la vision.

■ **La rétinite proliférante**. Outre les lésions que nous venons de voir, elle présente deux caractéristiques :

- *Des néovaisseaux* : ce sont de petites arborisations fines, fragiles qui se développent à partir des capillaires et exposent à un triple risque : rupture,

dégénérescence rétinienne (surtout maculaire), et prolifération intra-vitréenne, source d'hémorragie du vitré.

– *Une gliose* : elle est formée de brides et se fixe en d'autres points de la rétine qu'elle peut décoller. De toute façon, il s'agit d'un tissu non fonctionnel, cicatriciel, entraînant une déchéance du tissu noble rétinien.

En conclusion, la rétinopathie diabétique apparaît comme complexe mais trois processus aboutissent à la perte de la vision : l'anoxie, conséquence des lésions vasculaires ; les hémorragies liées aux néovaisseaux ; enfin, la gliose.

II. – LÉSIONS DU VITRÉ

Il s'agit d'hémorragies, provenant en général de néovaisseaux rompus. Ces hémorragies se résorbent peu ou mal et entraînent la perte de la vision.

III. – ATTEINTES DU CRISTALLIN

– **Les manifestations aiguës** sont liées à des variations de l'hydratation et se traduisent par une myopie, une presbytie ou une diplopie brutales. Elles témoignent toujours d'un trouble profond de l'équilibre glycémique.

Eles régressent sous traitement.

– **Les cataractes** sont nettement plus fréquentes que chez le sujet normal et surviennent à un âge plus jeune. Leur pathogénie est obscure.

IV. – ATTEINTES DE LA CHAMBRE ANTÉRIEURE

Si la kératite n'est pratiquement jamais en rapport direct avec le diabète, les atteintes de *l'iris* sont par contre, assez fréquentes.

– *La rubéose irienne* est une coloration rouge, assez particulière pour qu'on ait pu parler de « rubéose diabétique ».

– *L'iritis* avec douleurs, larmoiement et troubles réflexes pupillaires doit faire rechercher un foyer infectieux, dentaire, ou rhinopharyngé.

V. – GLAUCOME

Le glaucome semble également plus fréquent chez le diabétique.

La glaucome hémorragique entraînant la perte de la vision est le terme évolutif de la rétinopathie.

VI. – PARALYSIES OCULO-MOTRICES

Elles sont rares. Elles provoquent parfois un strabisme par troubles de la convergence.

Elles sont en rapport avec une neuropathie diffuse et témoignent d'un diabète évolué.

VII. - TRAITEMENT DES COMPLICATIONS OCULAIRES

■ **Le traitement commun à toutes les complications oculaires.** Le contrôle le plus physiologique possible des glycémies est un impératif catégorique. Dans cette mesure, même si l'indication des sulfamides hypoglycémians semble possible (diabète de la maturité non insulino-dépendant, non gras), beaucoup d'auteurs recourent systématiquement à l'insuline car le contrôle des glycémies est plus précis.

■ **Le traitement particulier de la rétinopathie diabétique.** Aucun traitement médicamenteux, quel qu'il soit, n'a fait la preuve de son efficacité dans la rétinopathie diabétique. Le prescrire peut relever de l'intention de se donner bonne conscience mais ne repose pas sur une base scientifique solide.

– Une méthode est indiscutablement efficace : *la photocoagulation au laser*. Elle permet de détruire les néovaisseaux et de coaguler les microvaisseaux susceptibles de saigner.

– Une méthode est très discutée : la destruction hypophysaire. De bons résultats immédiats sur l'évolution de la rétinopathie sont démentis par des résultats beaucoup moins brillants à long terme (Kjellberg).

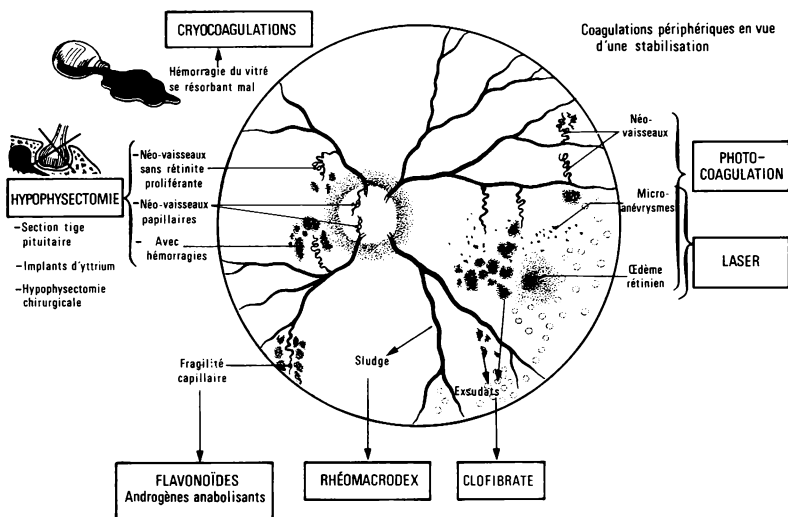


FIG. 61. - Moyens thérapeutiques au cours de la rétinopathie diabétique.

C. – COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES

La neuropathie diabétique comprend toutes les atteintes nerveuses observées au cours de la maladie diabétique. Sa caractéristique majeure est d'être périphérique, frappant le nerf depuis sa racine jusqu'à son extrémité.

La neuropathie diabétique est très polymorphe mais signe toujours une évolutivité de la maladie diabétique.

I. – PHYSIOPATHOLOGIE

Deux mécanismes essentiels sont susceptibles de provoquer des lésions du nerf au cours du diabète : des troubles métaboliques et des manifestations ischémiques.

1° Troubles métaboliques

L'hyperglycémie provoque, par diffusion, une accumulation du glucose à l'intérieur de la cellule nerveuse. Du fait du déficit insulinaire, il existe une déviation métabolique car le glucose, ne pouvant servir à la synthèse des lipoprotéines, est utilisé pour synthétiser par la voie du sorbitol du fructose qui s'accumule.

Ainsi la gaine de myéline dont la structure est essentiellement lipoprotéinique, pourrait s'altérer, ceci d'autant plus que l'anabolisme protéique est également perturbé. Cette altération de la gaine de myéline est constamment retrouvée au cours de la neuropathie diabétique sous la forme d'une démyélinisation segmentaire.

L'accumulation du sorbitol et du fructose pourrait également jouer un rôle pathologique par exemple en augmentant l'osmolarité de la cellule de Schwann et provoquant ainsi un « œdème » local.

2° Troubles vasculaires

Il est hors de doute que la microcirculation du nerf peut être très altérée au cours de la neuropathie diabétique : ceci fait partie de la micro-angiopathie.

Au surplus, les vasa nervorum peuvent être le siège de microthromboses. Ainsi il s'ensuit une ischémie nerveuse importante dont la traduction anatomo-pathologique est une dégénérescence wallérienne. Pour d'autres auteurs, cette dégénérescence est la conséquence de la démyélinisation segmentaire.

Quoi qu'il en soit la nature des lésions nerveuses explique que toutes les fibres peuvent être frappées sans exception et que toute systématisation est impossible à prévoir.

II. – CIRCONSTANCES DE SURVENUE

– **La nature du diabète** importe peu : des neuropathies peuvent s'observer au cours du diabète non insulino-dépendant, des diabètes secondaires (à une hémochromatose, une pancréatectomie) mais elles sont plus fréquentes au cours du diabète insulino-dépendant.

– **La durée du diabète** est en fait un des points essentiels. L'ensemble des statistiques s'accordent pour montrer que la neuropathie est une des complications les plus précoces et que sa fréquence croît avec l'ancienneté de la maladie. Elle est en cela parallèle à la rétinopathie et à la néphropathie.

– La **qualité du contrôle glycémique** est également déterminante. La fréquence de la neuropathie peut ainsi passer de 10 % pour les diabètes « bien » contrôlés à plus de 40 % pour ceux qui sont mal contrôlés (ceci à durée d'évolution égale : 20 ans).

III. – CLINIQUE

La survenue d'une neuropathie est parfois brutale, le plus souvent progressive. Le type de neuropathie intervient d'ailleurs dans le mode de début.

Il n'existe pas de classification facilement utilisable et l'essentiel est de se rapprocher au mieux des tableaux cliniques réalisés :

- mononévrite (unique ou multiple),
- polynévrite,
- neuropathie végétative réalisant des atteintes digestives, génito-urinaires, ostéo-articulaires, vasomotrices.

1° *Mononévrite (unique ou multiple)*

Elle a pour caractéristique d'être *asymétrique* et de donner une atteinte sensitive ou motrice. Mais il existe des atteintes mixtes. Quoi qu'il en soit en pratique, les tableaux les plus souvent réalisés sont :

■ **Les atteintes sensibles :**

– *La méralgie paresthésique* est une mononévrite du nerf fémoro-cutané, traduite par des douleurs fulgurantes à la face antéro-externe de la cuisse. La douleur est le plus souvent brève, mais elle peut durer plusieurs minutes et s'atténue progressivement. Elle survient souvent la nuit, réveillant le malade.

A la douleur spontanée s'ajoute une hyperesthésie souvent importante au moindre contact, contrastant avec une hypoesthésie à la chaleur ou à la piqure. De plus, il existe une abolition de la sensibilité au diapason et une aréflexie ostéo-tendineuse rotulienne et achilléenne. Cependant, l'atteinte sensitive peut être parfaitement isolée sans aucun signe objectif.

– *La névralgie crurale* est moins fréquente. Elle a tous les caractères de la méralgie sauf la topographie : elle siège à la face interne de la cuisse.

– *La névralgie obturatrice* est trompeuse car les douleurs sont irradiées au genou et surviennent souvent au croisement des jambes.

– *Les névralgies intercostales* sont par contre assez fréquentes. Elles ont pour caractère d'être rebelles à tout traitement et variables d'un jour à l'autre : seule la topographie reste fixe.

– *Les atteintes sensibles du membre supérieur* sont exceptionnelles.

■ **Les atteintes motrices :**

– *L'amyotrophie quadricipitale* avec diminution de la force musculaire et aréflexie est l'atteinte la plus fréquente. Elle est souvent impressionnante mais d'évolution généralement favorable vers la récupération fonctionnelle.

– *La paralysie de la loge antéro-externe de la jambe* est plus rare. Elle se manifeste par un steppage unilatéral.

– *Les paralysies des muscles du tronc* sont plus difficiles à diagnostiquer mais aux membres supérieurs la paralysie deltoïdienne par atteinte du nerf circonflexe et des paralysies radiale ou cubitale peuvent se voir bien qu'elles soient très rares.

– *Les paralysies des nerfs crâniens.* A cet égard, on peut citer les paralysies du III, du VI, du VII comme très possibles.

■ **Les mononévrites mixtes.** L'atteinte sensitivo-motrice est probablement beaucoup plus fréquente qu'elle n'est décrite. Cela tient aux critères exigés pour le diagnostic : l'apport des examens électriques est à cet égard très important.

Aux troubles décrits plus haut s'associent pour réaliser, dans un territoire nerveux déterminé, des troubles sensitifs, une parésie ou une paralysie et une amyotrophie.

2° Polynévrite diabétique

Elle réalise une atteinte bilatérale et symétrique des membres inférieurs. Décrite comme la plus fréquente des atteintes neurologiques au cours du diabète sucré elle associe :

- des troubles sensitifs,
- des troubles moteurs,
- des troubles réflexes,
- des troubles trophiques ;

cependant, elle est le plus souvent d'installation insidieuse et c'est attentivement qu'il convient de rechercher des manifestations débutantes.

■ **Les troubles sensitifs :**

– *Les douleurs.* Il s'agit le plus souvent de douleurs mal localisées par le malade mais profondes à type de crampes musculaires, de douleurs ostéo-articulaires. D'intensité variable, elles peuvent dans les cas les plus sévères devenir insupportables (broiement, torsion, brûlure).

Elles durent de quelques secondes (douleurs fulgurantes) à plusieurs heures et surviennent en s'exacerbant souvent la nuit, entraînant l'insomnie.

– *Les paresthésies et les dysesthésies* consistent en sensations de fourmillements de « chaud et froid », et prurit, d'engourdissement. Elles siègent volontiers à la partie distale des membres inférieurs. Il s'y ajoute souvent une hyperesthésie cutanée très gênante.

– *Les troubles de la sensibilité profonde* sont facilement mis en évidence par l'exploration au diapason : la diminution de la sensibilité vibratoire est très fréquente. Elle débute au niveau des orteils et gagne progressivement le pied puis le reste du membre inférieur de bas en haut. Par contre, la perte du sens de position des segments de membre est plus rare.

– *Les troubles de la sensibilité superficielle objective* sont également fréquemment mis en évidence au cours des polynévrites diabétiques. Ce sont essentiellement une hypoesthésie ou une anesthésie au tact et à la piqure ainsi qu'une anesthésie thermique et douloureuse (qui explique en grande partie les troubles trophiques).

■ **Les troubles moteurs** sont en général discrets et se bornent à une diminution de la force musculaire de la loge antéro-externe et du quadriceps. Toutefois, des formes paralytiques existent.

■ **Les troubles réflexes.** L'aréflexie ostéo-tendineuse est presque constante au cours des polynévrites diabétiques. Elle débute au niveau du tendon d'Achille et s'étend surtout aux tendons rotuliens.

L'aréflexie ostéo-tendineuse des membres supérieurs ne s'observe que dans les polynévrites évoluées et graves. Il est à signaler que l'aréflexie achilléenne est souvent le premier et le seul signe clinique d'une polynévrite débutante.

■ **Les troubles trophiques** sont très fréquents et frappent tous les plans des membres inférieurs.

■ **Le pied diabétique** Très fréquent en cas de neuropathie, il réalise une entité caractéristique.

– *La peau* peut s'ulcérer. Il s'agit alors d'un ulcère torpide, indolore, creusant, réalisant le mal perforant plantaire.

– *Les aponévroses* se rétractent.

– *Une amyotrophie* se développe quelquefois, masquée par une légère adiposité sus-jacente et de l'œdème.

– *Les os et les articulations* sont également détériorés. L'élément le plus précoce est une déminéralisation bientôt suivie d'une ostéolyse progressive mais qui peut être très rapide aboutissant à des fractures pathologiques indolores et à des déformations majeures (pied cubique de Charcot).

Dans l'ensemble, ces troubles trophiques sont favorisés par les micro-traumatismes, les compressions, l'appui prolongé. Il est difficile de faire la part de ce qui revient à l'atteinte sensitivo-motrice et à l'atteinte végétative.

Trois mesures thérapeutiques sont indispensables :

– la mise au repos du pied avec interdiction de l'appui,

– l'insulinothérapie,

– la désinfection locale.

En revanche toute manœuvre chirurgicale aggrave considérablement les lésions.



FIG. 62 – Mal perforant plantaire témoin d'une neuropathie diabétique.

3^e Neuropathie végétative

Nous ne ferons que rappeler la part que la neuropathie végétative joue dans les troubles ostéo-articulaires que nous avons envisagés. Plus particulières sont les manifestations :

- digestives,
- uro-génitales,
- vasomotrices et sudorales.

■ **La neuropathie digestive** peut se manifester à tous les étages du tube digestif.

- *La gastroparésie diabétique* est traduite par de l'anorexie, des nausées et des vomissements alimentaires (qui entraînent souvent un déséquilibre des glycémies). La radiographie montre un estomac volumineux, atone, rempli de liquide de stase.

- *La diarrhée* est probablement le symptôme le plus fréquent. Il s'agit d'une diarrhée motrice entraînant l'émission de 5 à 20 selles par jour, liquides, abondantes, s'accompagnant parfois d'incontinence anale. A la radiographie, il existe un net ralentissement du transit du grêle parfois entrecoupé d'une évacuation accélérée.

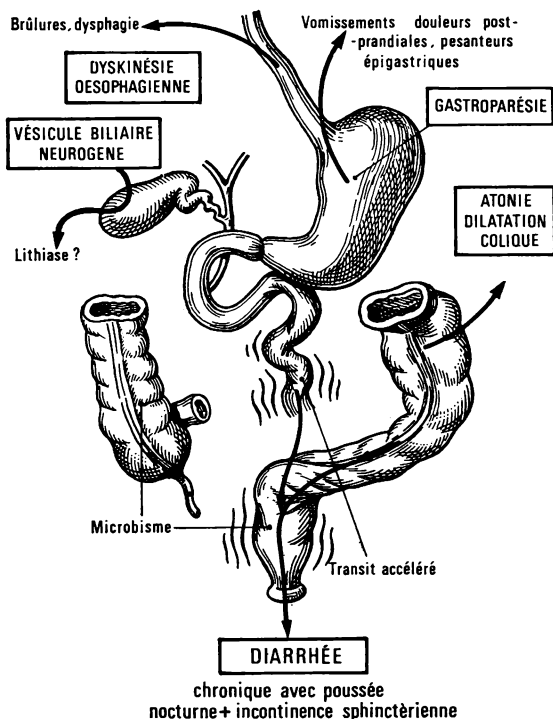


FIG. 63. - Complications digestives du diabète.

– Dans un certain nombre de cas, la diarrhée s'accompagne d'une *pullulation microbienne anormale* et exceptionnellement d'une *malabsorption*. L'existence d'un déficit pancréatique externe doit par contre faire suspecter une pancréatopathie associée.

– On a signalé, au cours du diabète, des atteintes de l'œsophage avec dysphagie motrice et des atteintes du nerf glosso-pharyngien responsables de crises de salivation exagérée avec ou sans syndrome d'hémisudation faciale post-prandiale.

■ **La neuropathie génito-urinaire** entraîne deux ordres de troubles :

– Une « *vessie neurogène* » avec atonie ayant pour conséquence une dysurie et une diminution de la force du jet. Plus tard, une rétention incomplète et même complète peut survenir. La radiographie montre une vessie apparemment distendue, peu contractile, avec important résidu post-mictionnel, source d'infection.

– Une *impuissance* se traduit par une diminution de la libido et une difficulté progressive à maintenir l'érection. Les anomalies de l'éjaculation doivent être interprétées avec prudence étant donné la fréquence avec laquelle l'éjaculation précoce est d'origine psychologique.

Il faut souligner toutefois, la gravité de l'impuissance lorsqu'elle est associée à une cystopathie.

■ **La neuropathie vasomotrice et sudorale** peut être responsable d'un certain nombre de manifestations gênantes :

– L'*hypotension orthostatique* caractérisée par des lipothymies et même des syncopes survenant aux changements brutaux de position.

– *Des troubles du rythme cardiaque* avec en particulier une tachycardie permanente sinusale régulière.

– *Des bouffées vasomotrices brutales* de la face ou des membres inférieurs.

– *Des crises sudorales* parfois localisées à la face, survenant au milieu ou après le repas. Ailleurs, il s'agit de sueurs profuses survenant la nuit.

– Enfin, une *anhidrose* de la moitié inférieure du corps contrastant avec les sueurs sus-jacentes peut s'observer.

IV. – EXAMENS PARACLINIQUES

L'électrophysiologie a permis de mesurer les vitesses de conduction dans les nerfs. La vitesse de conduction nerveuse peut être enregistrée au niveau des fibres sensitives et motrices.

La **vitesse de conduction motrice** est facilement mesurable et elle est diminuée dès que l'atteinte du nerf est notable, souvent alors même qu'il n'existe aucun signe clinique de neuropathie.

La **vitesse de conduction sensitive** est plus difficile à enregistrer. Elle est en général encore plus précocement atteinte que la vitesse de conduction motrice.

Cependant, elle est appréciable par l'index de Hoffmann (index H), normalement à 100 ; l'index peut être diminué de plus de moitié dans les neuropathies accentuées.

V. – TRAITEMENT – PRONOSTIC

La neuropathie diabétique est d'un pronostic réservé car il n'y a pas de traitement étiologique.

– *Sous contrôle strict des glycémies* pendant un temps suffisamment long, toutes les manifestations peuvent régresser, voire disparaître. A cet égard, la mononévrite multiple est de meilleur pronostic que la polynévrite, elle-même moins sévère que la neuropathie végétative.

L'insuline, même à petites doses, est largement préférable aux sulfamides hypoglycémisants même lorsqu'ils peuvent être utilisés.

– *Contre les douleurs*, seule la carbamazépine (Tégrétol) semble être relativement efficace.

– *Lorsque existent des troubles trophiques*, il faut s'attacher à traiter les facteurs aggravants en particulier l'appui au niveau des pieds qui doit être supprimé.

D. – COMPLICATIONS RÉNALES

Les complications rénales sont fréquentes au cours du diabète sucré, qui à long terme peuvent mettre en jeu le pronostic vital. Elles sont polymorphes, souvent latentes et doivent être dépistées précocement.

I. – ANATOMO-PATHOLOGIE – PHYSIOPATHOLOGIE

Il n'existe pas de parallélisme anatomo-clinique strict. Cependant, les divers types de lésions observés au niveau du rein ont une traduction clinique assez précise.

D'une manière générale, on peut envisager :

- les lésions glomérulaires,
- les lésions artériolo-capillaires,
- les infections de l'appareil urinaire,
- la nécrose papillaire.

1° Lésions glomérulaires

■ **Le mécanisme.** Elles sont en rapport avec la carence en insuline, ce qui explique qu'elles apparaissent après un certain temps d'évolution du diabète, surtout lorsque le déséquilibre métabolique est important et prolongé.

D'autres mécanismes, en particulier immunologiques, ont été suspectés, mais il n'existe pas de preuve formelle concernant leur responsabilité dans le déclenchement des lésions.

■ **Les lésions** consistent en une glomérulo-hyalinose très particulière, avec deux aspects différents :

– La **glomérulosclérose** est la lésion la plus fréquente et la plus spécifique (Kimmelstiel-Wilson).

Dans la majorité des cas, la glomérulosclérose est *diffuse*. Elle consiste en un épaississement progressif de la membrane basale glomérulaire dont la largeur peut atteindre 5 à 15 fois la normale, puis un épaississement du *mésangium* dû à une hyperproduction de matériel membranoïde.

De plus, on constate des lésions exsudatives dites « hyalines » ou « fibrinoïdes », qui sont dues à la présence d'un dépôt éosinophile, PAS +.

La **glomérulosclérose nodulaire** est probablement un aspect évolutif de la glomérulosclérose diffuse. Elle comporte, outre les lésions précédentes, des amas arrondis, en « pain à cacheter » qui correspondent aux glomérules détruits par le double processus de sclérose et d'exsudation.

– La **glomérulopathie à dépôts extra-membraneux** est beaucoup plus rare que la glomérulosclérose, caractérisée par des dépôts denses, sous-épithéliaux, en dehors de la membrane basale dont les pédicelles sont souvent fusionnés.

■ **Les conséquences.** Les altérations des glomérules rénaux entraînent une hyperméabilité avec passage des grosses molécules, telles que les protéines plasmatiques. Ultérieurement, un syndrome néphrotique peut se développer.

2° Lésions artériolo-capillaires

L'épaississement des artères, artérioles et capillaires, est dû à une fibrose avec hyalinisation progressive de l'intima et de la média, auxquelles s'associe souvent une prolifération endothéliale. Il en résulte un rétrécissement de la lumière vasculaire dont les conséquences sont, suivant le siège et l'importance des lésions, des modifications de la pression de filtration et une hypertension artérielle. L'ensemble aboutit à la *néphro-angiosclérose*.

3° Infections du tractus urinaire

Elles sont très fréquentes, se développent souvent à bas bruit à partir des voies basses (vessie, uretère) et du vagin chez la femme ; Elles entraînent des lésions de néphrite interstitielle caractérisées par des zones scléro-inflammatoires rayonnant à partir du bassinet.

La néphrite interstitielle entraîne des troubles de la réabsorption et de la sécrétion tubulaire, ainsi que la baisse du pouvoir de concentration du rein.

4° Nécrose papillaire

La zone profonde des pyramides de Malpighi est irriguée par des artères terminales. En cas de lésion de ces vaisseaux, il s'ensuit une ischémie, puis une nécrose des papilles en aval de la jonction corticomédullaire.

Tableau XXXVI – Pourcentage de mort par néphropathie chez les diabétiques (d'après Entmacher, Joslin Clinic, 1964).

Age du malade au diagnostic	Durée du diabète en années			
	0,9	10-19	20-29	30 et plus
2-20	16	53	46	23
20-40	3	16	8	5
40-60	2	3	2	< 0,5
60 et plus	1	1	1	–

La sclérose et l'inflammation du parenchyme sont des facteurs favorisant l'ischémie, ce qui explique la survenue de cet accident sur des néphropathies anciennes lors d'épisodes infectieux.

En conclusion, l'intrication des divers phénomènes (altérations glomérulaires, lésions vasculaires, infection, nécrose papillaire éventuellement) conduit à l'insuffisance rénale irréversible.

II. – GLOMÉRULOPATHIE DIABÉTIQUE

1° Circonstances d'apparition

Classiquement, la glomérulopathie est d'autant plus fréquente et plus grave que le diabète est sévère et qu'il réclame des doses importantes d'insuline. En fait, la néphropathie peut survenir en cas de diabète non insulino-dépendant. En revanche, l'ancienneté du diabète, le mauvais contrôle des glycémies et l'existence d'une micro-angiopathie grave au fond d'œil sont d'importance majeure. Enfin, d'autres facteurs sont en jeu puisqu'on peut être amené à découvrir un diabète à l'occasion du diagnostic d'une néphropathie sévère.

2° Symptomatologie

– Les modifications du seuil rénal du glucose sont, parfois les premiers signes de l'atteinte rénale. Dans la majorité des cas, les glycémies dépassent 11 mmol/l alors même qu'il n'y a pas de glycosurie. Le mécanisme de cette élévation du seuil rénal du glucose est mal expliqué. Il implique, en tout cas, de surveiller les glycémies du patient car l'absence de glucose dans les urines rassure faussement.

– **La protéinurie** est le premier signe en date. D'abord intermittente, souvent à l'occasion d'une « décompensation » du diabète, elle devient permanente. Dès lors, elle peut rester longtemps stable et isolée, mais le plus souvent d'autres manifestations apparaissent : hypertension artérielle, signes d'insuffisance rénale, syndrome néphrotique.

– **Le syndrome néphrotique** est une des évolutions possibles de la glomérulopathie diabétique. Il est en général d'intensité modérée. La protéinurie varie de 2 à 6 g/24 heures, et ne s'accompagne que rarement d'une modification du débit des hématies par minute. Le syndrome humoral se borne à une hyperlipidémie sans hypoprotidémie notable, ce qui explique la modestie des œdèmes.

– **L'insuffisance rénale** est le terme évolutif de la glomérulopathie diabétique. Mais elle est rarement due à la seule glomérulopathie : l'hypertension artérielle et la néphropathie interstitielle y jouent un rôle déterminant.

– Elle est annoncée par l'élévation de la β_2 microglobuline plasmatique et urinaire, du taux de la créatininémie (baisse de la clairance) et de l'uricémie. Dès lors, que le taux de la créatinine dépasse 180 $\mu\text{mol/l}$, la survie à long terme des diabétiques est peu probable, en l'absence de substituts artificiels à la fonction rénale.

– **La radiographie** centrée sur la région lombaire ou plutôt l'échotomographie montre en cas d'atteinte glomérulaire des reins de taille normale (contrairement à l'atrophie des reins de pyélonéphrite).

3° Diagnostic

Le diagnostic est en général facile au cours d'un diabète connu, car l'exploration de la fonction rénale fait partie du bilan systématique. Lorsque le diabète n'est pas connu, deux examens s'imposent :

- D'une part, *l'épreuve d'hyperglycémie provoquée* avec, au besoin, des dosages couplés de l'insulinémie dont la sécrétion est basse et surtout retardée.
- D'autre part, *la mise en évidence d'une micro-angiopathie* notamment au fond d'œil.

Enfin, *la biopsie rénale* apporte dans les cas difficiles, la preuve histologique de la néphropathie glomérulaire diabétique.

4° Traitement

Il faut insister sur l'importance capitale de la prévention qui consiste à maintenir en permanence des glycémies aussi proches que possible de la normale. De plus, en cas d'atteinte rénale, il est nécessaire d'éviter la prescription d'hypoglycémifiants oraux, qu'il s'agisse de sulfamides (risque d'hypoglycémie du fait de l'allongement de leur demi-vie) et/ou de biguanides (risque d'acidose lactique).

Quant à l'insuline, même à faible dose, elle doit être administrée en deux ou trois injections par jour, car sa durée d'action est prolongée en cas d'insuffisance rénale.

III. - NÉPHRO-ANGIOSCLÉROSE

1° Circonstances d'apparition

La néphro-angiosclérose est identique à celle qu'on peut observer chez les sujets non diabétiques, mais son apparition est plus précoce et son évolutivité est plus rapide. Cependant, elle existe au cours des diabètes aussi bien insulino-dépendants que non insulino-dépendants. Elle est favorisée par la coexistence de troubles métaboliques associés (hyperlipidémie, hyperuricémie).

Elle s'accompagne, le plus souvent, d'une atteinte diffuse dont témoignent les troubles vasculaires associés et les calcifications artérielles radiologiques.

2° Symptomatologie

La néphro-angiosclérose est traduite par une hypertension artérielle qui peut revêtir divers types. Dans l'immense majorité des cas, il s'agit d'une hypertension artérielle permanente d'intensité modérée mais sur laquelle peuvent se greffer des paroxysmes. Elle aggrave à la fois la condition rénale et la rétinopathie.

Dans certains cas, l'évolution est rapidement dramatique, dans un tableau d'hypertension artérielle maligne.

3° Traitement

Le traitement est celui d'une hypertension artérielle essentielle, donc purement symptomatique.

IV. – INFECTIONS PYÉLORÉNALES ET VÉSICALES

1° *Circonstances de survenue*

D'une façon générale, il semble exister chez le diabétique une diminution de la résistance aux infections, surtout lorsque le diabète est décompensé.

Deux facteurs favorisants sont à souligner :

- *La stase urinaire* peut résulter d'une grossesse ou d'une vessie neurogène.
- *Les sondages vésicaux et les manœuvres endoscopiques.*

2° *Symptomatologie*

■ **Les infections silencieuses** sont de loin les plus fréquentes. Chez la femme, le point de départ est le plus souvent génital. Elles se manifestent par une pyurie découverte à l'examen systématique du culot urinaire.

■ **Les cystites récidivantes** sont également fréquentes. Elles se manifestent par des douleurs pelviennes, des brûlures à la miction, une dysurie plus ou moins marquée. La plupart du temps, il n'y a pas de fièvre, ni de manifestations générales. L'examen cytot bactériologique des urines montre une pyurie correspondant généralement à une infection par germe gram⁻.

■ **Les pyélonéphrites aiguës** se manifestent par un début brutal, associant une fièvre élevée, des frissons, des douleurs lombaires, souvent unilatérales et des troubles de la miction.

Souvent les hémocultures permettent d'isoler un germe généralement gram⁻. L'évolution de la pyélonéphrite sous traitement est le plus souvent favorable, mais trois complications peuvent survenir : le passage à la chronicité, l'atteinte du parenchyme rénal, la nécrose papillaire.

3° *Diagnostic*

Les infections pyélorénale et vésicale doivent être dépistées par un examen périodique et systématique des urines. L'urographie intra-veineuse permet d'établir le bilan étiologique et pronostique en montrant s'il existe ou non une atteinte pyélocalicielle, un reflux vésico-urétéral, une stase urinaire en particulier dans la vessie, une atrophie rénale uni ou bilatérale. Mais les indications de cet examen doivent demeurer limitées car l'urographie peut provoquer chez le diabétique une tubulonéphrite aiguë oligoanurique le plus souvent réversible. Les causes favorisantes de cette complication sont l'hyperglycémie, la déshydratation, l'insuffisance rénale, l'hyperuricémie, le surdosage du produit de contraste (> 5 ml/kg). La prescription simultanée de médicaments néphrotoxiques est à éviter car ils potentialisent la toxicité des produits de contraste hydrolysables.

Lorsque l'urographie est nécessaire, il faut s'assurer que le diabétique est bien hydraté, équilibré aussi bien que possible.

4° *Traitement*

Il repose sur les médicaments anti-infectieux, en sachant adapter leur posologie en cas d'insuffisance rénale (en particulier, en ce qui concerne les

aminosides : gentamicine, colimycine) et les sulfamides (triméthoprim-sulfaméthoxazol). L'acide nalidixique (*Négram*) est d'un précieux secours, car souvent très actif.

La prévention d'infections récidivantes peut nécessiter un traitement discontinu, mais régulier.

Enfin, la rééducation d'une vessie neurogène peut s'imposer.

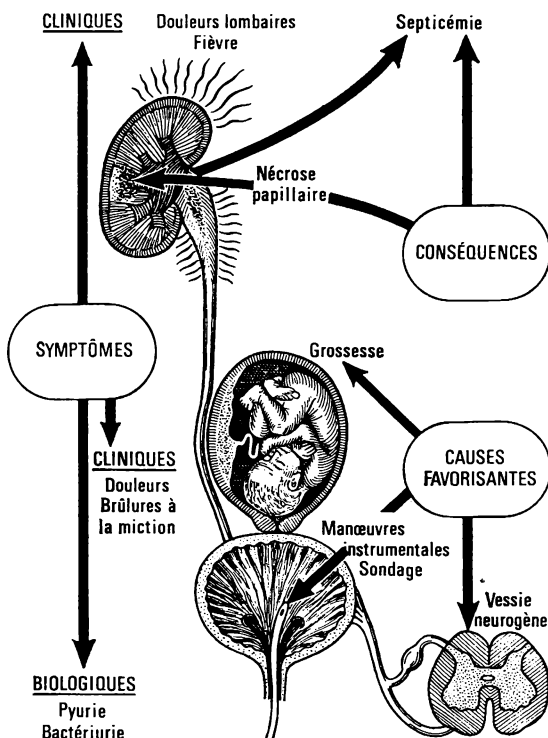


FIG. 64. – Infections urinaires au cours du diabète.

V. – NÉCROSE PAPILLAIRE

1° Circonstances de survenue

La nécrose papillaire survient sur un rein déjà lésé, car elle s'accompagne d'une néphrite interstitielle avec infection chronique, le plus souvent à bas bruit, des voies urinaires.

Bien que rare (moins de 4 % des autopsies effectuées au cours des diabètes insulinodépendants), il s'agit d'une complication sévère.

2° Symptomatologie

■ **Sur le plan clinique**, plusieurs tableaux peuvent s'observer :

– Le diagnostic est facilement évoqué lorsqu'une *pyélonéphrite chronique* s'aggrave brusquement et que surviennent une recrudescence de la fièvre, des douleurs lombaires, une hématurie, une oligurie.

Ailleurs, il s'agit d'une *insuffisance rénale d'apparition rapide*, isolée ou au décours d'un coma acidocétosique.

Bien plus souvent, la *nécrose papillaire* survient de façon insidieuse au cours d'une infection urinaire et est découverte à l'examen radiologique.

■ **Sur le plan radiologique**, l'urographie intraveineuse permet le diagnostic dans la plupart des cas, mais elle doit être faite avec prudence en hydratant le diabétique et en contrôlant strictement les glycémies car une insuffisance rénale aiguë post I.U.V. n'est pas exceptionnelle, comme nous l'avons déjà vu.

Les aspects les plus caractéristiques sont l'image en « pince de crabe » ou bien celle d'un calice ovoïde avec au centre une image claire.

Souvent, tout se résume à l'amputation d'un calice lorsque la papille nécrosée est éliminée.

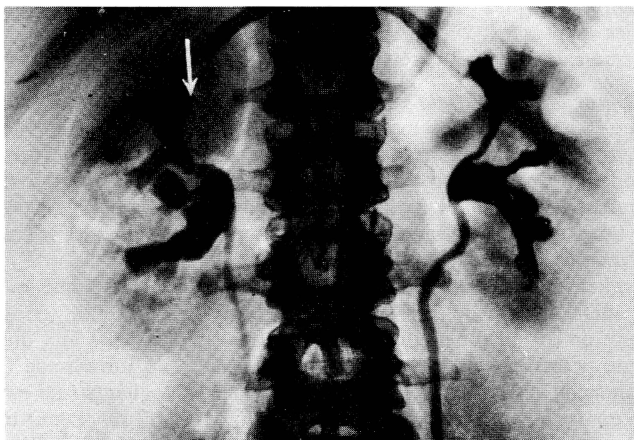


FIG. 65. – Nécrose papillaire

3° Évolution

Les formes majeures, bruyantes, évoluent rapidement vers l'insuffisance rénale. Toutefois, la fréquence avec laquelle on découvre des nécroses papillaires muettes cliniquement, montre que bien souvent l'évolution est uniquement anatomique, conduisant à une diminution du parenchyme fonctionnel rénal.

4° Traitement

Il est purement prophylactique, mais d'importance capitale : assurer une glycorégulation aussi proche que possible de la normale et traiter énergiquement toutes les infections pyélorénales et vésicales.

Ce traitement a une telle importance qu'il justifie trois mesures particulières :

- *Traiter les portes d'entrée éventuelles* ; chez la femme, essentiellement les infections génitales, vulvovaginales et les métrites.

- *Traiter par antibiothérapie* à doses importantes puis prolongées toutes les infections urinaires aiguës. L'emploi des aminosides par voie parentérale est conseillé d'emblée (gentamicine par exemple).

- *Traiter de façon discontinue* mais prolongée, toutes les infections récidivantes du bas appareil urinaire : l'emploi 10 à 15 jours par mois des nitrofurantoïnes (*Furadoïne*), de l'acide nalidixique (*Négram*), de l'acide pipémidique (*Pipram*) est parfaitement licite.

VI. - INSUFFISANCE RÉNALE

■ **L'atteinte rénale reste longtemps bien tolérée** et peut même se stabiliser pour peu que le contrôle de la glycorégulation soit assuré et qu'on évite les infections.

Cependant, des modifications du seuil rénal du glucose montrent que le rein souffre. Le plus souvent, il s'agit d'une élévation du seuil avec des glycémies dépassant 2 g/l *sans glycosurie*. Cette complication, dont le mécanisme est mal connu, rend difficile la surveillance du diabète.

■ **L'insuffisance rénale proprement dite** survient au bout d'un temps variable (10 ans environ, souvent plus tard).

Il s'agit d'une insuffisance mixte où l'atteinte glomérulaire (protéinurie) s'accompagne d'une angiosclérose (hypertension artérielle) et d'une néphropathie interstitielle (troubles de la concentration, perte de sel).

Les taux de la créatininémie et de l'uricémie sont des éléments de surveillance essentiels.

Le traitement de l'insuffisance rénale repose sur la diététique en sachant garder suffisamment de protéines (1 g/kg/j). La restriction en sel n'est nécessaire qu'en cas d'hypertension artérielle, associée alors aux diurétiques d'épargne potassique ou, si cela n'est pas indiqué, au furosémide (*Lasilix*). L'hypertension artérielle n'est pas justiciable des β -bloquants (qui empêchent la lutte contre l'hypoglycémie) mais de la clonidine (*Catapressan*) ou de l' α méthédopa (*Aldomet*) ou encore de l'hydralazine (*Népressol*).

Lorsque l'insuffisance rénale est trop avancée (créatininémie ≥ 30 mg/l) peuvent se discuter l'hémodialyse, la dialyse péritonéale chronique et même la transplantation rénale.

E. - COMPLICATIONS CUTANÉES

Les complications cutanées ont un double intérêt au cours du diabète sucré :

- d'une part, elles invitent à rechercher la maladie lorsqu'elles sont au premier plan,

- d'autre part, elles témoignent pratiquement toujours d'un diabète mal contrôlé, soit en période aiguë, soit au long cours.

Or, aucune complication cutanée n'est en elle-même spécifique de la maladie. Ainsi, il n'est pas de classification satisfaisante et seul l'aspect pratique compte finalement, c'est-à-dire la fréquence de leur association avec le diabète qui souligne ainsi leur valeur sémiologique.

Nous placerons à part, les complications liées au traitement.

I. – COMPLICATIONS CUTANÉES CARACTÉRISTIQUES PAR LEUR VALEUR SÉMIOLOGIQUE

Certaines affections, bien que rares parfois, sont si fréquemment associées au diabète sucré qu'elles y font penser de parti pris. Ce sont :

- le prurit génital ou généralisé,
- la rubéose diabétique,
- la dermatopathie diabétique,
- la nécrobiose lipoïdique,
- le granulome annulaire.

1° Prurit

Le plus souvent, il s'agit d'un prurit génital ou anogénital, rarement d'un prurit généralisé. Il est caractérisé par son intensité (souvent féroce), sa permanence, sa résistance aux antiprurigineux locaux ou généraux. Parfois, il accompagne une candidose locale mais ne disparaît pas avec le traitement de la mycose. Il ne cède en général que lorsque les glycémies sont correctement contrôlées.

2° Rubéose diabétique

Il s'agit d'une rougeur faciale, s'accompagnant quelquefois de fines télangiectasies du front. Cette rubescence s'accroît volontiers en période post-prandiale. Elle peut atteindre mains et pieds.

3° Dermatopathie diabétique

Il s'agit d'une atteinte cutanée en corrélation avec la micro-angiopathie diabétique.

Ce sont d'abord des papules apparaissant dans la région pré-tibiale, mesurant 0,5 à 0,7 mm. Elles évoluent vers une atrophie progressive et se pigmentent volontiers donnant un aspect tacheté à la région pré-tibiale.

Plus rarement, ces lésions atteignent le dos du pied, les mollets, voire les membres supérieurs.

4° Nécrobiose lipoïdique (maladie d'Oppenheim-Urbach)

Il s'agit d'une affection observée plus fréquemment chez la femme, mais relativement rare. Les lésions siègent à la face antérieure des jambes le plus souvent. Elles apparaissent sous la forme de nodules qui s'étendent excentriquement. Les bords sont rouge violacé tandis que le centre est lisse, atrophique, jaunâtre. Cette lésion scléro-atrophique peut s'ulcérer au centre.

Elle devient surtout adhérente aux plans profonds. Histologiquement, les foyers de nécrobiose et le granulome inflammatoire sont infiltrés de gouttelettes lipidiques. Les lésions caractéristiques de la micro-angiopathie diabétique sont bien visibles en microscopie.

Les corticoïdes locaux, les injections intra-lésionnelles ou sous pansement occlusif sont assez efficaces dans le traitement de cette dermopathie.

5° Granulome annulaire

Il s'agit de lésions nodulaires, disposées en anneaux, de siège intradermique et recouvertes d'une peau fine et rosée. La topographie au dos des mains, des pieds, des articulations est assez caractéristique. La fréquence du diabète au cours de cette affection varie de 0 à 85 % suivant les statistiques.

Par contre, au cours du diabète, le granulome annulaire est très rare, bien qu'histologiquement il ressemble à la nécrobiose lipoïdique.

6° Bullose diabétique

Anciennement connue, cette affection exceptionnelle se caractérise par une éruption de bulles au niveau de la face plantaire des orteils. Ces bulles se dessèchent et guérissent sans séquelle. Le derme sous-jacent présente des lésions typiques de micro-angiopathie diabétique.

En conclusion, ces complications du diabète ne relèvent d'aucun traitement spécifique. Seul un contrôle strict des glycémies peut les empêcher d'apparaître et de se développer.

II. – COMPLICATIONS CUTANÉES CARACTÉRISTIQUES PAR LEUR FRÉQUENCE

Bien qu'elles se voient aussi en dehors du diabète, elles sont largement favorisées par l'hyperglycémie et la diminution de l'immunité chez le diabétique. Ce sont les infections bactériennes et les mycoses.

1° Infections bactériennes aiguës ou pyodermites

Les infections à staphylocoques sont les plus fréquentes : furoncles récidivants, anthrax sont classiques chez le diabétique. Ils décompensent volontiers l'équilibre glycémique. Les pyodermites végétantes et/ou ulcéreuses sont plus rares.

En fait, toutes les infections cutanées à différents types de germes, peuvent s'observer. L'antibiothérapie a permis d'en limiter la gravité.

2° Mycoses

– **L'érythrasma** n'est pas à proprement parler une mycose. C'est une éruption cutanée due à un germe particulier (*Corynebacterium minutissimum*) qui débute en général au niveau des plis de flexion, sous la forme d'une plaque jaune chamois. Elle s'étend excentriquement et peut atteindre une grande extension. Les applications locales d'iode et l'érythromycine par voie générale permettent de traiter l'érythrasma.

– **Les épidermomycoses.** Ce sont souvent les candida et les trichophyties qui sont fréquentes.

– **Les candidoses** souvent décrites sous le nom de « diabétides » frappent surtout les plis de flexion, les organes génitaux, la commissure labiale (perlèche).

Ce sont des lésions suintantes, prurigineuses, souvent inflammatoires (balanites, vulvo-vaginites). Les antimycosiques locaux (tolnaftate, pimaricine, etc.) sont efficaces dans la mesure où les glycémies sont contrôlées.

– **Les trichophyties** réalisent des infections cutanées étendues, récidivantes, d'aspect variable. Le traitement général par la griséofulvine est actif.

– **Les autres mycoses cutanées** ne semblent pas plus fréquentes chez le diabétique que chez le sujet non diabétique.

III. – COMPLICATIONS CUTANÉES MÉTABOLIQUES

– **Les xanthomatoses** sont assez fréquentes au cours du diabète sucré. Elles sont presque toutes dues aux précipitations de lipides à faible densité (triglycérides, chylomicrons). Elles se voient électivement au cours des diabètes décompensés, des comas acidocétosiques. Cependant, on peut en observer au cours de vraies hyperlipidémies associées au diabète.

– **La caroténodermie** est une coloration jaune essentiellement des paumes et des plantes, des oreilles. Elle se voit aussi au cours des diabètes décompensés.

IV. – COMPLICATIONS LIÉES AU TRAITEMENT

1° Lipodystrophies

Elles sont liées à l'action locale de l'insuline retard.



FIG.66 – *Lipodystrophies insuliniques atrophiques.*

Elles se manifestent par des zones d'hypertrophie ou d'atrophie sous-cutanée aux points d'injection lorsque ceux-ci ne sont pas changés tous les jours. Elles sont devenues plus rares depuis l'utilisation des insulines purifiées (mono-composées *Organon*, monopic *Novo*). Peu réversibles, ces lésions sont inesthétiques et exposent à une résorption irrégulière de l'insuline si on continue à l'injecter *in situ*.

2° Réactions allergiques locales

Elles sont rares et provoquent une réaction inflammatoire aux points d'injection. Elles obligent à changer d'insuline : insuline de bœuf pour celle de porc, et/ou insuline zinc pour insuline protamine (ou inversement).

3° Allergies cutanées aux sulfamides hypoglycémiantes

Elles sont assez peu fréquentes et se manifestent sous l'aspect de rashes éruptifs, parfois de toxidermie.

F. – DIABÈTE ET GROSSESSE

La survenue d'une grossesse chez une diabétique pose deux ordres de problèmes :

- Quels sont les accidents à craindre en ce qui concerne la maladie diabétique et quels moyens doit-on employer pour les prévenir ?

- Quels sont les accidents à redouter en ce qui concerne la grossesse ?

Ces questions sont d'autant plus difficiles à résoudre que la physiopathologie de l'unité fœtoplacentaire au cours du diabète est encore mal connue.

On conçoit que la collaboration étroite du médecin-traitant, du diabétologue et de l'obstétricien soit indispensable pour réduire les risques maternels et fœtaux.

I. – MODIFICATIONS HABITUELLES DE LA TOLÉRANCE AUX HYDRATES DE CARBONE AU COURS DE LA GROSSESSE

1° Glycosurie rénale

Il s'agit d'un phénomène fréquent (20 à 25 % des grossesses normales suivant certaines statistiques : Flynn, Harper, de Mayo, 1953).

Le phénomène le plus habituel est en effet l'abaissement du seuil rénal du glucose en rapport avec l'augmentation de la filtration glomérulaire et la diminution relative de la réabsorption tubulaire.

Le seuil rénal de la glycosurie est variable mais il n'est pas rare d'observer la présence de glucose dans les urines alors que les glycémies se situent autour de 1 à 1,2 g/l.

2° Diminution de la tolérance aux hydrates de carbone

■ **Les mécanismes** qui expliquent la diminution de la tolérance aux hydrates de carbone pendant la grossesse sont nombreux.

Il existe certainement une diminution de l'efficacité de l'insuline et une augmentation du taux d'un certain nombre d'antagonistes de l'insuline (en particulier, l'hormone lactogène placentaire). Il existe également une augmentation du taux de cortisol circulant et, particulièrement, le taux du cortisol libre est également augmenté, et on connaît son rôle sur la glycorégulation.

L'élévation du taux de glucagon est importante et ceci d'autant plus que la grossesse se déroule.

En dernier lieu, l'augmentation considérable du taux des œstrogènes pourrait être d'une importance non négligeable dans la mesure où on sait le rôle diabétogène des œstrogènes chez certaines femmes prédisposées.

■ **Les tests d'exploration du métabolisme des hydrates de carbone aux cours de la grossesse.**

Une hyperglycémie à jeun peut déjà révéler un diabète patent.

– *L'hyperglycémie provoquée per os (HGPO)*. La majorité des auteurs admet donc que les tests de tolérance au glucose sont modifiés au cours de la grossesse mais l'accord est loin d'être établi pour savoir à quel moment ce test doit être fait et quels sont les chiffres au-delà desquels on parlera de diabète. Le critère actuel accepté par l'OMS et le Groupe International des Experts est :

- pour la glycémie veineuse : $\geq 1,20$ à jeun (6,7 mmol)
 $\geq 1,80$ après 2 h (10 mmol)
- pour la glycémie plasmatique : $\geq 1,40$ à jeun (7,8 mmol)
 ≥ 2 g après 2 h (11 mmol)

II. – DIABÈTE INSULINODÉPENDANT

1° Circonstances de découverte

La plupart du temps il s'agit de jeunes diabétiques chez lesquelles le diabète est connu depuis plus ou moins longtemps et qui poseront essentiellement le problème d'une surveillance correcte.

Dans un certain nombre de cas le diabète est révélé au moment de la grossesse qui constitue un stress « diabétogène ». Le diagnostic est évoqué sur des signes fonctionnels et généraux habituels. La glycosurie est toujours importante et s'accompagne d'une hyperglycémie.

2° Problèmes pratiques

Le fait qu'un diabète soit traité par l'insuline et la nécessité d'obtenir une glycorégulation aussi parfaite que possible expliquent les difficultés pratiques auxquelles on se heurte : d'une part, les hypoglycémies qui peuvent être très graves pour le fœtus et, d'autre part, la possibilité de décompensation acidocétosique. Entre ces deux extrêmes, les oscillations constantes de la glycémie.

3° Hypoglycémies

■ **Diagnostic.** Les hypoglycémies sont particulièrement fréquentes au cours des cinq premiers mois de la grossesse. Elles sont en rapport avec les déperditions en glucose liées aux vomissements et à l'excès d'insuline administrée du fait de la glycosurie (alors que les glycémies n'ont pas toujours été contrôlées).

Les signes de l'hypoglycémie sont identiques à ceux que l'on observe habituellement, mais, dans un certain nombre de cas, l'hypoglycémie existe alors même qu'aucune manifestation clinique n'est observée. Ces troubles peuvent avoir un retentissement métabolique important sur le fœtus, d'où la règle de faire faire au cours de la grossesse des dosages fréquents de la glycémie non seulement à jeun mais aussi juste après les repas et à distance de ceux-ci.

■ **Traitement.** Le traitement curatif d'une hypoglycémie est le resucrage par la bouche ou par voie parentérale si nécessaire. En fait, le véritable problème est de les éviter, raison pour laquelle, en pratique, il n'est pas possible de traiter les femmes enceintes autrement que par plusieurs injections d'insuline par jour.

Bien entendu, la diététique doit être observée avec un soin particulier tant en ce qui concerne la quantité d'hydrates de carbone que la régularité des repas.

4° Décompensation acidocétosique

D'une manière générale, les décompensations acidocétosiques s'observent surtout en fin de grossesse au moment où les besoins en insuline s'accroissent. L'asthénie, l'amaigrissement et la polyurie en sont les meilleurs signes prémonitoires tandis que l'accroissement de la glycosurie témoigne de la décompensation du diabète. Par contre, les vomissements et les douleurs abdominales peuvent induire en erreur et faire confondre le début de l'acidocétose avec de simples vomissements de la grossesse, d'autant qu'une cétose importante peut alors survenir. Les glycémies sont toujours élevées et invitent à augmenter rapidement les doses d'insuline.

Les troubles aigus de la glycorégulation sont presque toujours évitables par une surveillance bien conduite qui permet de protéger le fœtus toujours gravement menacé dans ces cas.

III. – DIABÈTE NON INSULINODÉPENDANT

1° Circonstances de découverte

Ils sont parfois découverts fortuitement lors de l'examen systématique de toute femme enceinte. Le plus souvent, l'exploration de la glycorégulation est poussée parce qu'il existe des antécédents pathologiques : avortements spontanés récidivants, hydramnios, mort fœtale *in utero*, toxémie gravidique, etc.

Le diagnostic de diabète est posé sur les éléments déjà vus (cf. p. 209) :

Mais il faut savoir que dans bon nombre de cas, le diabète, bien que non-insulinodépendant, est *patent* soit parce qu'il existe une hyperglycémie avec glycosurie (ceci est assez fréquent chez la femme obèse), soit parce qu'il existe une micro-angiopathie diabétique, en particulier au niveau du fond d'œil.

2° Problèmes pratiques

La découverte d'un trouble de la glycorégulation, au cours d'une grossesse, invite à contrôler strictement la parturiente car les complications fœtales peuvent être exactement les mêmes qu'au cours du diabète insulinodépendant.

IV. – PROBLÈMES COMMUNS A TOUS LES TYPES DE DIABÈTE

1° La grossesse retentit sur le diabète

a) Parmi les complications aiguës susceptibles de survenir au cours de tout diabète

Il faut insister sur la fréquence des infections cutanées et surtout urinaires. Elles sont particulièrement fréquentes, liées à la fois au terrain diabétique et à la stase urinaire.

■ Le diagnostic :

– *Sur le plan clinique*, les infections urinaires sont souvent bruyantes, associant de la fièvre avec frissons, des douleurs lombaires et des brûlures à la miction. Ailleurs, elles surviennent à bas bruit et sont dépistées par les examens d'urines qui doivent être systématiques chez la femme enceinte.

– *Sur le plan biologique*, il s'agit de pyélonéphrite ou de cystites marquées par une pyurie plus ou moins importante et surtout une bactériurie dépassant largement 10⁶ germes par ml.

■ **Le traitement.** Il ne faut, en aucun cas, négliger ces infections, et un traitement antibiotique, guidé par l'antibiogramme et les possibilités laissées par la grossesse, s'impose. Surtout, un traitement anti-infectieux discontinu est indispensable afin d'éviter les récides.

b) Parmi les complications liées à la micro-angiopathie

Statistiquement, seulement 3 % des diabétiques aggravent leur micro-angiopathie oculaire au cours de la grossesse, mais aucune statistique ne permet d'évaluer le risque concernant les néphropathies et les neuropathies.

La sagesse est pourtant de déconseiller aux diabétiques les grossesses répétées.

2° Le diabète retentit sur la grossesse

a) Complications au cours de la grossesse

Quel que soit le type de diabète, un certain nombre de complications peuvent survenir qui menacent la vie de l'enfant et quelquefois celle de la mère.

■ **La grossesse elle-même.** La grossesse est susceptible de s'interrompre précocement, d'être troublée par l'apparition de toxémie, d'hydramnios, de mort du fœtus *in utero*.

– **L'avortement.** Le pourcentage d'avortements spontanés pendant les premiers mois de la grossesse ne serait pas plus élevé chez les diabétiques que chez les femmes normales, atteignant un taux de 10 p. 100 (J. Pedersen et P. White). Il s'élèverait à partir de la 16^e semaine.

– **La toxémie.** La toxémie est beaucoup plus fréquente au cours des grossesses diabétiques (15 à 20 p. 100, au lieu de 4 p. 100 chez les non-diabétiques).

– **L'hydramnios.** L'hydramnios apparaît soit vers le 6^e-7^e mois, soit au début du 9^e mois. Il est de très mauvais pronostic pour la mère et l'enfant.

– *Chez la mère*, il aggrave ou déclenche les toxémies et coïncide souvent avec une difficulté d'équilibration du diabète.

– *Chez l'enfant*, il favorise les présentations vicieuses, la rupture prématurée des membranes, la procidence du cordon, et témoigne parfois de l'existence d'une malformation fœtale.

– **La mort du fœtus *in utero*.** La mort du fœtus *in utero* est la principale complication du diabète par sa fréquence ; elle est responsable de la moitié de la mortalité globale environ.

Elle survient habituellement sans signe prémonitoire (si ce n'est peut-être une diminution des mouvements actifs dans les jours précédents) au cours du dernier mois de la grossesse, à partir de la 36^e semaine, avec un maximum de fréquence à la 37^e semaine.

On retrouve parfois une cause précise : poussée d'acidocétose avec ou sans coma, toxémie, hydramnios aigu. Le plus souvent la cause demeure inconnue. C'est pour éviter la mort *in utero* que la majorité des auteurs préconisent l'accouchement prématuré.

Cette attitude a fait baisser la fréquence des accidents de façon importante, mais des morts peuvent survenir avant la 33^e-34^e semaine avant qu'il soit possible de sauver le fœtus.

■ **L'accouchement.** Les risques de l'accouchement ont diminué depuis qu'on intervient avant le terme. Cependant, il reste des cas où l'évolution se poursuit jusqu'au terme. Les accidents sont liés à l'enfant et à la mère.

– **L'enfant** de diabétique est souvent anormalement gros avec un diamètre biacrominal supérieur à 12 cm.

– **La mère** est parfois obèse ; son utérus se contracte mal. Les difficultés peuvent survenir à quatre moments :

– *lors de l'engagement*, où une dystocie dynamique s'associe fréquemment à la dystocie mécanique ;

– *au cours de la descente* dans l'excavation par défaut de rotation intrapelvienne de la tête et arrêt de la progression ;

– *lors du dégagement*, où le risque est la dystocie des épaules ;

– *lors de la délivrance*, où peut survenir une hémorragie par inertie utérine.

■ **L'enfant.** L'enfant est grand et gros, parfois malformé, toujours fragile, exposé à des complications.

– **L'aspect de l'enfant :**

– *L'enfant est grand* : l'excès de développement est manifeste ; les os sont anormalement longs.

– *L'enfant est gros* : le poids dépasse habituellement 4 kg à 4,5 kg et peut atteindre à terme 5 ou 6 kg. Le visage est bouffi, rougeaud. Les téguments sont infiltrés. L'aspect est souvent cushingoïde.

– **Les malformations.** Les malformations congénitales sont trois fois plus fréquentes chez l'enfant de mère diabétique que chez l'enfant de mère normale.

Les malformations, qui correspondent à des embryopathies survenues de la 5^e à la 9^e semaine, atteignent le coeur, les yeux et le système nerveux. Leur pathogénie n'est pas totalement connue, mais le mauvais équilibre du diabète avec hypoglycémies fréquentes ou poussée d'acidose, semble jouer un rôle dans leur déterminisme.

– **Les complications :**

– *L'ictère* peut être intense, avec hyperbilirubinémie.

– *Les détresses respiratoires néonatales* sont les plus fréquentes et les plus graves. Il peut s'agir d'une *inondation amniotique* ou d'un *syndrome de la membrane hyaline* caractérisé par des crises d'apnée et de cyanose apparues secondairement.

– *Des troubles du comportement neuromusculaire* (torpeur ou au contraire hyperexcitabilité neuro-musculaire) peuvent apparaître pendant la première semaine. Ils seraient dus à une élévation du potassium et à un abaissement du calcium.

– *L'hypoglycémie néonatale* est en général transitoire ; elle peut durer quelques heures, risque d'être méconnue car elle ne s'accompagne d'aucun signe clinique, c'est dire sa gravité.

b) Les éléments du pronostic fœtal.

La classification de ces éléments du pronostic selon White est résumée dans le tableau ci-dessous :

Tableau XXXVII

Type de diabète	% de décès fœtal
A – Diabète traité par régime seul	4,8
B – Diabète insuliné, diagnostiqué après l'âge de 20 ans, non compliqué	10,4
C – Diabète traité par l'insuline, diagnostiqué avant l'âge de 20 ans, non compliqué	25
D – Diabète avec rétinopathie non proliférante	18
E – (Diabète avec calcifications pelviennes, non utilisé actuellement)	
F – Diabète avec néphropathie ou rétinopathie grave	47,8

Cette classification ne tient pas compte d'un certain nombre de points pratiques, raison pour laquelle elle est habituellement complétée par la classification PBSP (Prognostically Bad Signs during Pregnancy) :

- pyélonéphrite chronique ;
- acidose ou coma acidocétosique ;
- toxémie gravidique ;
- diabétiques considérées comme « négligentes ».

Le pourcentage de décès foetal est de 7,9 % en l'absence de PBSP mais s'élève à 32 % lorsque ces signes existent.

En fait, l'attitude thérapeutique est probablement un des éléments les plus importants dans le déroulement sans encombre d'une grossesse chez une diabétique.

V. - CONDUITE THÉRAPEUTIQUE

Le traitement comporte trois volets différents :

- le contrôle strict des glycémies et la surveillance du diabète dont est chargé le médecin traitant sous la direction du diabétologue ;
- la surveillance obstétricale et la décision du moment opportun pour déclencher l'accouchement dont est responsable l'obstétricien ;
- une prise en charge précoce du nourrisson par le pédiatre.

1° Surveillance et traitement du diabète

■ **La diététique.** Le régime est guidé par le poids de la femme. Lorsque le poids est normal, il n'est pas question de prescrire un régime restrictif, mais d'assurer une alimentation normale en quantité et en qualité. Étant donné la nécessité de prévoir une quantité fixe de glucides pour calculer la quantité d'insuline, une ration de 240 g par jour est correcte. Bien entendu, cette quantité est répartie en cinq repas afin d'éviter tout « trou » glucidique dans la journée.

Il est évident qu'une femme obèse aura, malgré sa grossesse à subir un régime restrictif (il serait stupide de lui « donner à manger pour deux », comme le voulait la coutume ancestrale).

Enfin, une diabétique maigre, asthénique, pourra bénéficier d'une diététique plus large, autorisant jusqu'à 300 g d'hydrates de carbone par jour.

■ **L'insulinothérapie** est indispensable dans tous les cas où le régime seul ne permet pas d'obtenir un contrôle strict des glycémies.

Les quantités d'insuline à administrer sont fonction de chaque cas particulier, mais il est indispensable d'obtenir des glycémies aussi stables que possible. Dans cette mesure, il est rare que les insulines à action lente ou semi-lente puissent être satisfaisantes.

La plupart du temps, il est indispensable d'utiliser trois ou quatre injections par jour : soit deux injections d'insuline rapide et une injection d'insuline semi-lente le soir : soit même quatre injections d'insuline rapide (la dernière étant faite vers 23 heures). Les pompes à insuline portables donnent d'excellents résultats.

L'adaptation des doses d'insuline est réglée essentiellement sur les contrôles de la glycémie et non sur les glycosuries dont nous avons vu les inconvénients liés à la fuite rénale du glucose.

Au moment de l'accouchement, l'insuline est administrée en quatre injections par jour, tandis que l'alimentation est au besoin assurée par voie parentérale au moyen de soluté glucosé à 10 % (2 l par 24 h environ).

■ **Tous les autres médicaments** utilisés dans le traitement du diabète (sulfamides hypoglycémisants et biguanides) sont contre-indiqués au cours du diabète sucré de la femme enceinte.

■ **La surveillance de la maladie diabétique** comporte un bilan en début de grossesse qui doit porter sur les organes-cibles :

- **Le rein** : protéinurie, créatinine sanguine, examen du culot de centrifugation et numération des hématies et des leucocytes/mn. Examen bactériologique avec antibiogramme en cas de bactériurie.

- **Le fond d'œil** : examen du fond d'œil avec si possible angiographie rétinienne.

- **Le cœur** : surveillance étroite de la pression artérielle et ECG.

- **Le système nerveux** : outre l'examen clinique, il serait très utile de faire un examen électrique nerfs-muscles pour dépister et surveiller une éventuelle neuropathie.

■ **La périodicité des examens médicaux.** Les examens de base étant faits en ce qui concerne la glycorégulation et les autres éléments de la maladie diabétique, il paraît nécessaire d'insister sur le fait que les examens doivent être répétés au moins une fois par mois jusqu'au 7^e mois et une fois par quinzaine à partir du 7^e mois.

A chaque visite, on devra contrôler :

- **Cliniquement** : poids, pouls, T.A., hauteur utérine et vitalité du fœtus.

- **Biologiquement** : glycosuries (carnet), cycle glycémique (en sachant qu'il ne s'agit que d'un instantané) et en cas de doute examen cytotabériologique des urines.

- **Sur le plan obstétrical** : l'appréciation de la maturité fœtale devient d'une absolue nécessité en fin de grossesse et, outre les éléments cliniques classiques on devra recourir au dosage des lécithines et de la sphingomyéline dans le liquide amniotique.

2° Attitude pratique vis-à-vis de l'enfant

■ **Sur le plan obstétrical.** Les difficultés prévisibles lors de l'accouchement tiennent au fait que les nouveau-nés sont souvent gros et fragiles.

Ainsi, un accouchement provoqué est nécessaire pour éviter les accidents obstétricaux. La date de cet accouchement prématuré sera fixée en fonction de la maturité fœtale.

Cependant, chez une diabétique enceinte bien équilibrée il est tout à fait justifié de mener la grossesse à terme et de faire l'accouchement par les voies naturelles.

■ **Sur le plan pédiatrique.** L'hypertrophie pancréatique est responsable de graves accidents hypoglycémiques qui doivent être prévenus.

Tout nouveau-né de mère diabétique doit être placé en milieu spécialisé afin de pouvoir recevoir pendant plusieurs heures ou jours la quantité de glucose nécessaire en attendant la normalisation de la situation.

3° Mesures prophylactiques

Des mesures prophylactiques sont susceptibles de porter sur le mariage des diabétiques, la limitation du nombre des grossesses, le dépistage du diabète.

■ **Le mariage des diabétiques.** Il est raisonnable de déconseiller le mariage entre diabétiques insulino-dépendants ou entre diabétiques et sujets de souche diabétique. Cependant, il est difficile de prendre parti dans les autres cas car le déclenchement d'un diabète sucré n'obéit pas à des règles strictes et prévisibles. Tout au plus peut-on dans certains cas évaluer le risque statistique.

■ **La limitation des grossesses :**

– *L'avortement thérapeutique* ne peut être discuté qu'en cas de lésion rétinienne et/ou rénale graves. En dehors de ces complications dégénératives, le diabète ne comporte en lui-même aucune indication de cet ordre.

– *La ligature des trompes* sera envisagée le plus souvent au cours d'une césarienne. On se fonde sur la gravité du diabète, ses complications, les antécédents obstétricaux, le nombre d'enfants vivants.

– *La contraception* par les œstroprogestatifs de synthèse fortement dosés est à rejeter chez les femmes diabétiques.

■ **L'avenir des enfants de diabétiques.** Il n'est pas exempt d'accidents. On observe un diabète dans 11 p. 100 des cas, d'où l'utilité d'une surveillance attentive et prolongée de ces enfants.

LES HYPOGLYCÉMIES DE L'ADULTE

Le terme d'hypoglycémie correspond à l'ensemble des manifestations cliniques liées à l'abaissement du taux de la glycémie au-dessous de la limite inférieure de la normale compte tenu de la méthode de dosage utilisée.

I. - PHYSIOPATHOLOGIE

La chute de la glycémie, quelle qu'en soit la cause, a pour effet de provoquer des signes de souffrance cellulaire ; la réponse physiologique à l'hypoglycémie est assurée avant tout par le système adrénérergique. Ceci explique le double aspect de la symptomatologie clinique : signes de souffrance cellulaire et signes adrénérergiques.

1° Signes de souffrance cellulaire

Le glucose est le seul aliment des cellules cérébrales ; or celles-ci étant pauvres en réserves glucidiques, leur métabolisme ne peut demeurer normal que pendant quelques minutes lorsque l'apport sanguin en glucose est insuffisant.

Le déficit en glucose entraîne une diminution importante de la consommation d'oxygène au niveau du cerveau, de sorte que l'hypoglycémie se traduit par des troubles voisins de l'anoxie. Le cerveau humain a normalement besoin de 60 mg de glucose par minute. Les premiers troubles apparaissent pour une consommation réduite à 45 mg par minute. Le coma s'installe lorsque le débit n'est plus que de 30 mg par minute.

Ce sont les structures cérébrales consommant le plus d'oxygène qui sont les premières atteintes : cortex, noyau caudé, cervelet, thalamus. La bulbe et la moelle ne sont lésés que lorsque l'hypoglycémie est prolongée.

Les troubles neurologiques (perte de connaissance, coma, convulsions, troubles moteurs déficitaires, troubles psychiatriques, modifications de l'E.E.G.) sont liés aux lésions des capillaires cérébraux et des neurones provoquées par l'hypoglycémie. Ces altérations entraînent un œdème cérébral responsable d'une hypertension intracrânienne.

La chute de la glycémie agit aussi directement sur le noyau bulbaire du pneumogastrique ce qui provoque une sécrétion gastrique acide et des contractions péristaltiques responsables de la sensation de faim douloureuse.

2° Signes adrénérquiques

La réaction physiologique à l'hypoglycémie est la libération d'adrénaline responsable de modifications vasomotrices (pâleur, sueurs, hypertension artérielle) et de troubles du rythme cardiaque (fibrillation auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire, tachycardie supraventriculaire).

3° Évolution des signes cliniques et modifications de la glycémie ne sont pas parallèles

La vitesse d'apparition et l'intensité de la symptomatologie clinique sont d'autant plus grandes que la chute de la glycémie est plus rapide et plus prolongée. Les signes cliniques sont souvent en retard sur la chute de la glycémie. Par contre, ils durent souvent plus longtemps qu'elle. Aussi est-il possible de constater un taux normal de glycémie au cours et au décours de tels accidents qui sont alors difficiles à rattacher à leur cause. Le retour spontané à un taux normal de la glycémie est possible grâce à la mise en jeu de mécanismes physiologiques hyperglycémisants déjà vus.

II. - CLINIQUE

1° Signes cliniques

Les manifestations cliniques de l'hypoglycémie sont polymorphes. Leur aspect peut varier non seulement d'un malade à l'autre, mais aussi chez le même sujet.

Tableau XXXVIII – Signes de l'hypoglycémie.

	Signes importants	Signes neuropsychiques	Mécanisme	
Degré de gravité croissant	1. Sensation de faiblesse, tachycardie, sueurs	Anxiété, tremblement, colère, agressivité	Décharge adrénalinique	Réversibilité
	2. Hypotonie musculaire, ataxie, céphalée	Troubles visuels, troubles confusionnels et mentaux (+++), somnolence	Dépression corticale	
	3. Mouvements convulsifs, agitation, « réflexes primitifs »	Perte de conscience	Dépression sous-corticale et diencephalique	
	4. Signe de Babinski, perte de mouvement conjugué des yeux	Coma de profondeur moyenne		
	5. Spasmes toniques, troubles respiratoires	Coma profond	Dépression mésencéphalique	Stade irréversible
	6. Rigidité de décérébration	Myosis, aréflexie pupillaire	Dépression bulbaire	

■ **Les signes généraux** consistent en une sensation de grande fatigue, brusque et inexpliquée. Cette asthénie physique et psychique peut parfois aller jusqu'à une véritable prostration. Elle peut s'accompagner de pesanteur et de dérochement des jambes, de crampes, de paresthésies des extrémités, de céphalée, de vertiges, de lipothymies.

■ **Les signes neuro-végétatifs** sont représentés par :

- *Les sueurs*, signe majeur ; ce sont des sueurs froides, diffuses, généralement abondantes, d'apparition brusque.
- *La pâleur du visage* est plus souvent constatée que l'aspect congestif.
- *Le tremblement*, très fréquent.

■ **Les troubles cardio-vasculaires :**

- *Tachycardie, palpitations, gêne précordiale* pouvant parfois être constrictive, angoissante.
- *Des troubles du rythme* (fibrillation auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire, tachycardie supraventriculaire) peuvent être mis en évidence par l'E.C.G.

■ **Les signes digestifs** peuvent prédominer :

- *La sensation de faim* est bien caractéristique ; elle réalise typiquement une fringale d'apparition brusque, souvent désagréable, parfois même douloureuse ; elle devient vite intense, nécessitant la prise d'aliments ; c'est bien souvent vers le sucre ou les mets sucrés que se porte spontanément le choix.
- *Des crampes épigastriques* sont fréquentes ; elles peuvent être associées à la fringale, dont elles exagèrent le caractère de faim douloureuse.
- *D'autres signes* (nausées, vomissements, diarrhée) peuvent être associés.

■ **Les troubles psychiques** sont polymorphes et en imposent souvent pour des absences ou des équivalents comitiaux.

Tantôt, l'élément principal est une *activité psychomotrice plus ou moins élaborée* : le malade marche en titubant, profère des propos incohérents, comme un homme ivre ; il s'égare en des lieux qu'il connaît bien ; il sanglote ou tient des propos facétieux ; l'amnésie de ces épisodes est complète.

Tantôt, il s'agit d'un *état d'excitation psychomotrice* : grande agitation avec cris, sueurs et agressivité ; crises de rire immotivé, refus d'examen ; grossièretés et menaces et même voies de fait.

Tantôt, il s'agit d'un *état confuso-onirique*, confusion avec hallucinations visuelles, auditives.

■ **Les troubles neurologiques** sont fort variables :

- *Les crises convulsives* sont généralisées ou localisées, motrices ou temporales ; elles ne sont pas influencées par les traitements anticomitiaux.
- *Des troubles moteurs déficitaires* sont possibles, réalisant des paralysies d'origine centrale à topographie variable : hémiplégie, monoplégie brachiale ou crurale.
- *Les troubles sensitifs* (paresthésies généralisées ou localisées aux extrémités des membres, troubles de la sensibilité objective) sont plus rares.
- *Des troubles visuels* (diplopie, syndrome de Parinaud) ont été signalés.

– *Le coma hypoglycémique* est l'accident le plus classique, le plus grave. Le début est brutal, sans aucun prodrome. Il est parfois annoncé et immédiatement précédé par des troubles tels que lassitude, sueurs, tremblement, déroboement des jambes.

Ce coma est variable : il peut être léger (le malade réagissant à des excitations) avec agitation motrice ; il peut être profond, calme, sans signe de localisation neurologique.

A l'examen, le faciès est soit pâle, soit au contraire congestif ; la respiration est généralement normale et régulière ; le pouls rapide et régulier ; la température normale ou un peu abaissée ; la T.A. est normale ou parfois légèrement élevée.

A ces symptômes, qui n'ont rien de particulier, s'ajoutent assez fréquemment quelques signes de valeur :

- des sueurs abondantes ;
- des phénomènes d'hypertonie, avec contractures diffuses ou localisées dont la plus fréquente est le trismus, avec agitation psychomotrice (déterminant parfois des mouvements anormaux myocloniques, voire une crise convulsive), avec vivacité des réflexes tendineux, clonus du pied et de la rotule ;
- un signe de Babinski bilatéral, de bonne valeur sémiologique dans ce contexte.

2° Évolution

– **L'évolution immédiate.** La disparition rapide des troubles après resucrage est très caractéristique. Mais, même sans prise de sucre, les symptômes peuvent s'amender spontanément.

– **Le mode évolutif** doit être précisé avec soin car il y a une grande signification. Il faut préciser l'horaire des troubles, leurs relations avec le type et le mode d'alimentation et ses variations éventuelles (jeûne, ou au contraire multiplication des repas), ainsi que l'influence de l'activité musculaire.

– **L'évolution à long terme** dépend de l'étiologie. La répétition des phases d'hypoglycémie, surtout lorsqu'elles sont prolongées et intenses, peut entraîner :

- des *altérations psychomotrices* permanentes, quelquefois définitives ; des états démentiels durables ou qui disparaissent quand l'hypoglycémie est guérie ;
- des *syndromes neurologiques* variés : hémiplégie, état pseudo-bulbaire, syndrome parkinsonien, choréo-athétose, amyotrophie des extrémités des membres.

3° Signes biologiques

■ **La détermination du taux de la glycémie** a une valeur considérable dans trois circonstances différentes :

– *En urgence, au moment des accidents*, elle permet d'affirmer leur origine hypoglycémique, mais la glycémie peut revenir rapidement à la normale alors que les signes cliniques persistent.

– *L'étude de la glycémie, le matin à jeun*, plusieurs jours de suite est le premier temps de l'exploration. La découverte d'une hypoglycémie à jeun a une grande valeur d'orientation, mais elle n'est pas toujours retrouvée d'emblée.

– *Sous régime restrictif de Conn* (cf. p. 502). Une hypoglycémie retrouvée dans de telles conditions a de fortes chances d'être organique.

Tableau XXXIX – Arguments du diagnostic des hypoglycémies.

	Arguments et tests	Hypoglycémies organiques	Hypoglycémies post-stimulatives
<i>Arguments cliniques</i>	Manifestations hypoglycémiques : graves neurologiques ... survenant à jeun (régime de Conn +) calmées par le sucre rythmées par les repas Obésité récente .	++++ ++++ +++ ++ (forte dose) 0 +++	$\pm$ + 0 + (faible dose) ++ 0 à +
<i>Arguments biologiques</i>	Glycémie à jeun H.G.P.O. : plate normale H.G.P.I.V. (valeur) Insulinémie élevée à jeun	$\leq 2,75$ mmol/l ++ + + +++	normale + ++ caractéristique 0 0
<i>Arguments étiologiques</i>		Tumeurs pancréatiques, Insuffisance hypophysaire, Insuffisance surrénale, Lésions hépatiques	Obésité ancienne, Diabète familial Court-circuit digestif ou gastrectomie, Névropathie Spasmophilie

■ **Les épreuves d'hyperglycémie provoquée :**

– *Par voie orale.* On attache une grande importance à la précocité, à l'amplitude, à la durée de l'hypoglycémie secondaire, ainsi qu'à l'horaire de la remontée terminale.

– *Par voie veineuse,* ce qui élimine les facteurs gastro-intestinaux et hépatiques liés à la voie digestive.

– *L'injection intraveineuse de glucagon* provoque à la fois une hyperglycémie par glycogénolyse hépatique et une sécrétion d'insuline. Ce test permet de vérifier l'absence d'anomalie dans le stockage du glucose sous forme de glycogène hépatique et dans sa libération secondaire. Il est à éviter, lorsqu'on soupçonne la présence d'un adénome langerhansien, puisqu'il augmente l'insulinosécrétion.

■ **La détermination de l'insulinémie** a beaucoup d'intérêt lorsqu'elle est effectuée parallèlement au dosage de la glycémie. Elle fournit alors d'importants renseignements sur les modalités de la sécrétion pancréatique. L'élévation du rapport insulinémie/glycémie est constante dans les hypoglycémies organiques tumorales (1). On peut également doser le peptide C, ce dernier serait proportionnellement plus élevé que l'insulinémie en cas d'hypoglycémie tumorale.

4^o *Etiologie*

■ **Hypoglycémies organiques non pancréatiques :**

Elles se reconnaissent assez facilement car elles surviennent dans un contexte très évocateur. Le problème n'est pas diagnostique mais pronostique.

– Le jeûne peut provoquer des hypoglycémies lorsqu'il est prolongé.

■ **Les causes hépatiques.** Malgré le rôle important joué par le foie dans la glycorégulation, les hypoglycémies d'origine hépatique sont rares. L'hypoglycémie ne complique que des affections hépatiques évoluées dont la symptomatologie est évidente. Deux épreuves biologiques permettent de confirmer l'origine hépatique de ces hypoglycémies :

– **L'H.G.P.O.** La glycémie à jeun est basse, la flèche d'hyperglycémie est remplacée par un plateau qui demeure élevé plus de 4 heures, traduisant l'incapacité du foie à former du glycogène en fixant le glucose circulant.

– **Le test au glucagon** ne détermine qu'une élévation nulle ou faible de la glycémie, traduisant l'absence de réserves glycogéniques hépatiques :

– *L'ictère grave* d'origine infectieuse ou toxique, le coma hépatique terminal des cirrhoses s'accompagnent rarement de manifestations cliniques d'hypoglycémie. Celle-ci constitue un symptôme de la grande insuffisance hépatique, mais n'est pas responsable du coma.

– *Les tumeurs malignes du foie* (hépatomes, adénocarcinomes avec cirrhoses, métastases), sont les causes les plus fréquentes des hypoglycémies d'origine hépatique de l'adulte.

■ **Les causes endocriniennes.** Les hypoglycémies liées à un déficit du système hyperglycémiant (hypophyse et surrénales), sont relativement fréquentes. Leur diagnostic est en général aisé grâce aux autres troubles traduisant le déficit de la sécrétion de la glande lésée.

– *Au cours de l'insuffisance corticosurrénale*, l'hypoglycémie est bien connue. Elle peut avoir une traduction clinique, être responsable de malaises, jouer un rôle dans la survenue de troubles psychiques ou même d'un coma.

– *Au cours de l'insuffisance antéhypophysaire*, l'hypoglycémie peut se voir dans toutes les formes d'hypopituitarisme. Elle peut provoquer des manifestations variées allant jusqu'au coma terminal.

Plus souvent, elle demeure discrète ou latente, n'est mise en évidence que par sa recherche systématique.

(1) On utilise le coefficient de Turner :

$$\frac{\text{Insulinémie } (\mu\text{u/ml})}{\text{glycémie (mg p. 100)} - 30} \times 100 \quad \text{N}^{\circ} < 50$$

Ce coefficient est toujours supérieur à 200 en cas d'hypoglycémie tumorale.

Tableau XL – Signes observés chez 193 malades avec insulinome (d'après Crain et Thorn).

Perte de conscience	58 %	Agitation	20 %
États confusionnels	54 %	Céphalées	20 %
Faiblesse, fatigue	41 %	Tremblement	18 %
Coma profond	40 %	Faim	14 %
Sueurs	36 %	Signe de Babinski	13 %
Somnolence, apathie	35 %	Paresthésies	13 %
Troubles visuels	30 %	Irritabilité	11 %
Amnésie	28 %	Hémiplégie transitoire	10 %
Convulsions	24 %	Douleurs abdominales	8 %
		Palpitations	3 %

Tableau XLI – Adénomes langerhansiens (d'après Cl. Laroche, J.-M. Rémy, R. Caquet et S. Deslignières : La revue française d'Endocrinologie clinique, 1972, 13, 6 [475-513]).

Auteurs	Temps écoulé entre le 1 ^{er} signe d'hypoglycémie et le diagnostic			
	moins de 3 mois	entre 3 mois et 1 an	de 1 à 5 ans	plus de 5 ans
Laurent et Debry (1)	9 % des cas	25 %	43 %	23 %
Breidhal et Priestley (2)	4 % des cas	5 %	53 %	38 %

(1) 1969 – à partir de 850 observations de la littérature.

(2) 1956 – dans une série de 69 adénomes.

■ **Les déperditions sucrées.** L'hypoglycémie par déperdition sucrée est exceptionnelle. On peut la constater au cours du diabète rénal, lorsque la glycosurie est importante (≥ 50 g/24 h) et/ou lorsqu'un régime hypoglucidique a été prescrit par erreur.

■ **Les tumeurs langerhansiennes.** En faveur de l'origine pancréatique organique plaident des symptômes témoignant d'une hypoglycémie sévère :

- survenue à jeun de manifestations neuropsychiques ou digestives ;
- disparition de ces manifestations par le resucrage par voie buccale ou veineuse ;
- constatation d'une glycémie à jeun inférieure à 2,75 mmol/l à plusieurs examens ;

(ces manifestations constituent la classique triade de Whipple).

– L'accentuation et la gravité croissante des accidents hypoglycémiques.

– A l'épreuve d'H.G.P.O. prolongée pendant 5 heures, la phase réactionnelle hypoglycémique secondaire est anormalement accentuée et persiste à la 4^e et 5^e heure au lieu de se séparer.

– Le régime restrictif de Conn est mal supporté ; il doit être interrompu en raison de la survenue d'une hypoglycémie sévère.

L'étude répétée du rapport insulémie-glycémie le matin à jeun, ou lors de malaise pendant le régime de Conn ou éventuellement l'épreuve de jeune est rarement en défaut. Elle ne peut être réalisée qu'en milieu hospitalier car elle nécessite une surveillance stricte, des prélèvements éventuels à toute heure du jour ou de la nuit, l'interruption de l'épreuve en cas de malaise.

Pour A. Luyck un rapport

insulémie (μ u/ml) / glycémie (mg/100 ml) supérieur à 0,75 est très évocateur d'insulinome.

Le coefficient de Turner (p. 294) est supérieur à 200.

– Lors du test au tolbutamide intraveineux, la chute de la glycémie serait plus marquée que chez le sujet normal ; le taux de la glycémie ne remonte pas et demeure en plateau. Cette épreuve ne doit être faite que dans des cas exceptionnels, sous surveillance médicale car des accidents hypoglycémiques graves peuvent survenir.

La juxtaposition de ces données cliniques et biologiques permet de reconnaître une hypoglycémie organique pancréatique avec une forte présomption. Cependant le diagnostic est très difficile à affirmer (tableau XLI). La mise en évidence de l'adénome lui-même apporterait la preuve de son existence, mais la petite taille de la tumeur rend sa localisation bien aléatoire. L'artériographie sélective du tronc coeliaque et mésentérique supérieure peut mettre en évidence ces tumeurs très vascularisées mais de petite taille.

Le cathétérisme transhépatique de la veine porte en permettant d'effectuer des prélèvements étagés de sang veineux pour dosages de l'insuline et du peptide C, donne parfois des arguments en faveur de la localisation de l'adénome.

Bien souvent, c'est l'intervention et l'examen histologique qui permettent d'identifier la lésion. Celle-ci est représentée par une tumeur langerhansienne qui peut être bénigne ou maligne (10 p. 100 des cas environ) ou par une hyperplasie insulaire non tumorale.

Lorsque le diagnostic d'adénome a pu être affirmé, la recherche d'une polyadénomatose (parathyroïdienne, hypophysaire...) doit être systématique.

■ **Les tumeurs extra-pancréatiques** (tableau XLII). Le plus souvent, les manifestations hypoglycémiques sont révélatrices et conduisent au diagnostic. Elles peuvent revêtir tous les aspects cliniques, souvent les plus graves. C'est l'examen complet qui permet de découvrir la tumeur responsable.

Il s'agit de tumeurs mésenchymateuses, rarement bénignes (fibrome, mésothéliome, neurofibrome), habituellement malignes (sarcome). Leur siège est variable : soit intrathoracique, soit abdominal (intra ou rétropéritonéal). Leur volume est imposant, parfois énorme (pesant plus d'un kg).

Tableau XLII – Tumeurs hypoglycémiantes extra-pancréatiques
(d'après J. Laurent et Coll. *Tumeurs hypoglycémiantes*
Excerpta Medica, Amsterdam, 1971).

Tumeurs mésenchymateuses	45 %
Hépatomes	23 %
Carcinome surrénal	10 %
Cancers digestifs	8 %
Lymphomes (Hodgkin inclus)	6 %
Divers (ovaire, poumon, rein)	8 %

Elles sont caractérisées biologiquement par l'absence de réponse excessive au tolbutamide, l'absence de sensibilité à la leucine, l'absence d'hyperinsulinisme dosable par radioimmunologie.

A l'origine de l'hypoglycémie plusieurs hypothèses ont été proposées :

- consommation excessive de glucose par une tumeur volumineuse ;
- production par celle-ci de substances inhibant la néoglycogénèse, la glycogénolyse hépatique ou la lipolyse tissulaire ;
- rôle d'immunoglobulines agissant comme anticorps tantôt antirécepteurs d'insuline, tantôt agonistes de l'insuline en stimulant les récepteurs membranaires spécifiques de cette hormone et alors responsables d'hypoglycémie ;
- production par la tumeur de substances à activité insulinique qui augmentent l'utilisation du glucose par les tissus périphériques : ces substances non détectables par la méthode radioimmunologique mais décelables par des méthodes biologiques sont des somatomédines.

L'ablation chirurgicale de la tumeur entraîne la disparition des manifestations d'hypoglycémie. A long terme, le pronostic est lié à la nature de la tumeur. Les récidives tumorales sont annoncées par la réapparition des troubles hypoglycémiques.

■ Les hypoglycémies post-stimulatives ou réactionnelles ou fonctionnelles.

Ce diagnostic, bien qu'il soit de loin le plus fréquent, ne doit être admis que lorsque toutes les causes précédentes ont été éliminées par les examens et les investigations nécessaires. Il s'agit donc d'un diagnostic d'élimination. Les accidents sont en général bénins, mais parfois gênants.

On en distingue trois variétés :

- L'hypoglycémie d'origine neuro-végétative est la plus fréquente. On admet qu'elle est en rapport avec une stimulation excessive des cellules β sous l'influence d'une hypertonie vagale. Il s'agit de sujets nerveux, émotifs et souffrant parfois de troubles spasmodiques de la sphère digestive ou de spasmophilie. Les manifestations cliniques d'hypoglycémie ont un horaire spécial : elles ne surviennent pas à jeun, mais au contraire 2 à 4 heures après l'ingestion d'aliments.

Ces troubles n'ont pas tendance à augmenter en intensité ou en fréquence. Le régime restrictif de Conn est bien supporté, la glycémie ne s'abaisse pas au-dessous de 3,30 mmol/l.

Lors du test au tolbutamide, la chute de glycémie peut dépasser 50 % vers la 20^e ou 30^e minute, mais le retour à la normale est obtenu en 2 heures environ.

- L'hypoglycémie par surcharge en glucides ou post-stimulative paraît en rapport avec un hyperinsulinisme passager déclenché par l'hyperglycémie post-prandiale. Elle se voit souvent chez des sujets soumis à une alimentation riche en glucides et s'accompagne de malaises survenant 2 à 4 heures après les repas, alors que la glycémie à jeun demeure normale.

- L'hypoglycémie prédiabétique est due à une dysharmonie de la sécrétion d'insuline qui n'obéit plus strictement à son excitant normal : la glycémie. La sécrétion d'insuline se fait avec retard au moment où la glycémie a atteint déjà un niveau élevé, elle a alors une intensité inaccoutumée qui a pour conséquence une hypoglycémie secondaire.

On rapprochera de ces hypoglycémies celles qui sont observées chez les *gastrectomisés* car le passage très rapide des sucres vers le grêle provoque une sécrétion insulínique brutale et intense.

Les meilleurs éléments du diagnostic sont dans ces cas :

- Le régime hypoglucidique qui en supprimant le stimulant de la sécrétion d'insuline supprime les troubles (test diagnostique et thérapeutique)
- à un moindre degré les dosages couplés insuline-glucose.

■ **Hypoglycémies provoquées.**

Médicamenteuses :

- **Insuline.** Au cours de l'insulinothérapie, les accidents hypoglycémiques peuvent être dus à :

- une diminution de l'apport glucidique à la suite d'erreurs de régime (suppression d'un repas) ou de troubles digestifs ;
- une diminution des besoins en insuline (efforts physiques, modification du rythme de vie, guérison d'une maladie intercurrente) ;
- des erreurs de dosage dues à des seringues défectueuses ;
- une mauvaise répartition de l'insuline au cours de la journée ;
- une mauvaise résorption de l'insuline qui est libérée secondairement au niveau de lipodystrophies.

- **Sulfamides hypoglycémisants.** Tous les sulfamides hypoglycémisants peuvent déterminer des accidents hypoglycémiques.

Les incidents mineurs sont fréquents et doivent être recherchés systématiquement par l'interrogatoire car bon nombre de diabétiques ne les mentionnent pas spontanément.

Les accidents majeurs sont les comas hypoglycémiques susceptibles de se compliquer de séquelles neurologiques.

Une cause fréquente d'accident hypoglycémique est l'omission d'un repas après prise d'un comprimé de sulfamide hypoglycémisant. Cette éventualité s'observe volontiers chez les sujets âgés à l'occasion d'une affection intercurrente responsable d'anorexie.

Plusieurs mécanismes peuvent être évoqués à l'origine des accidents :

- *Indications discutables des sulfamides :* diabète modérés, diabète du sujet âgé relevant avant tout d'un régime hypoglucidique et hypocalorique.

- *Non-respect des contre-indications :* l'insuffisance rénale contre-indique la prescription du chlorpropamide ; l'insuffisance hépatique contre-indique l'utilisation de tous les sulfamides hypoglycémisants sauf le chlorpropamide qui est le seul à ne pas être métabolisé par le foie. Les accidents dans de telles circonstances s'observent plus particulièrement avec les dérivés à demi-vie longue (glybutamide, chlorpropamide) ou les dérivés actifs à faible dose (glibenclamide, glipizide) pour lesquels le recours à des doses initiales de charge est contre-indiqué.

- *Interférences médicamenteuses :* certains médicaments tels que salicylés, pyrazolés, phénylbutazone, déplacent la fraction liée aux protéines plasmatiques des sulfamides hypoglycémisants et augmentent ainsi leur fraction libre active. Plusieurs, tels que salicylés, phénylbutazone, probénécide interfèrent également avec l'élimination rénale.

Enfin, certains médicaments ont une action hypoglycémisante propre tels que les salicylés, les dérivés de l'hydrazide, le maléate de perhexiline (*Pexid*). Leur association avec les sulfamides hypoglycémisants est à éviter.

Toxiques :

– *Alcool.* Les hypoglycémies post-alcooliques relèvent de l'action toxique de l'alcool et de facteurs nutritionnels. Elles surviennent dans des conditions particulières : chez des sujets dénutris, après un jeûne prolongé de 12 à 24 heures et ingestion massive d'alcool.

Il s'agit de sujets comateux ou dans un état d'obnubilation prononcée. Il faut penser à la possibilité d'une hypoglycémie malgré le caractère inconstant des sueurs, des signes d'hypertonie avec signe de Babinski bilatéral ; ne pas se contenter du diagnostic d'ivresse !

La glycémie est effondrée, inférieure à 2,75 mmol/l, le taux d'alcoolémie est élevé, mais insuffisant pour justifier un tel coma.

La perfusion de soluté glucosé hypertonique provoque le réveil, mais nécessite souvent des doses importantes.

L'injection de glucagon n'élève pas la glycémie du fait de l'absence de glycogène hépatique. L'augmentation des acides gras libres dans le sang suggère que cette hypoglycémie n'est pas due à une décharge d'insuline. La survenue d'une telle hypoglycémie implique la conjonction de trois facteurs : a) une insuffisance de la glycogénolyse hépatique liée dans la plupart des cas à une absence de glycogène hépatique ; b) une insuffisance de la néoglycogénèse hépatique explicable par l'action directe de l'alcool sur les enzymes hépatiques : réduction de tout le NAD disponible sous forme de NADH au cours de l'oxydation de l'alcool par la voie de l'alcool déshydrogénase ; c) un blocage de la deuxième voie catabolique de l'alcool, la voie de la catalase.

– *Tabac.* Chez les sujets fumant plus de 20 cigarettes par jour, des malaises hypoglycémiques sont possibles, ils disparaissent après ingestion de sucre. Ils seraient dus à un effet nicotinique stimulant les îlots de Langerhans.

– *Les poisons cellulaires du foie* (ammanite phalloïde, phosphore, cinco-phène, méthane,) entraînent des nécroses cellulaires étendues du foie, et sont responsables d'hypoglycémies graves.

III. – TRAITEMENT

1^o D'un accident hypoglycémique aigu

L'hypoglycémie est une urgence médicale qui doit être traitée sans délai soit par apport de glucose, soit par stimulation de la glycogénolyse par le glucagon.

a) Apport de sucre

Le sucre peut être fourni par voie buccale ou par voie veineuse selon l'état de conscience du sujet.

■ *Par voie orale.* Si la déglutition est encore normale, le sucre peut être apporté sous forme de sirop de sucre à 300 g/l ou de jus de fruits sucrés. Ce traitement doit être précoce car il nécessite un délai de plusieurs minutes pour agir.

■ **Par voie intraveineuse.** Dès qu'apparaît un trouble de la déglutition, le sucre doit être administré par voie strictement i.v. sous forme de soluté glucosé hypertonique à 300 g/l. L'injection de 20 à 40 ml provoque le réveil, mais des doses 2 à 3 fois plus fortes sont parfois nécessaires. Si le retour à la conscience n'est pas obtenu après injection de 100 à 150 ml, il faut recourir à une perfusion de soluté glucosé hypertonique à 300 g/l au rythme de 200 à 300 ml/heure apportant 60 à 90 g de glucose par heure. Il est inutile d'injecter plus car l'organisme est incapable de reprendre plus de 1,5 g/kg et par heure, c'est-à-dire 105 g/heure pour un sujet de 70 kg.

b) Glucagon

Le glucagon stimule la glycogénolyse hépatique ; à la dose de 1 mg par voie intramusculaire, il relève la glycémie dans un délai de 10 à 15 minutes, dans un délai plus court après injection intraveineuse. Dès que le sujet est réveillé, on en profite pour le resucrer par voie buccale. En cas d'échec, on peut injecter une 2^e dose 15 minutes après la première.

Lorsque l'hypoglycémie se prolonge et reste menaçante, le traitement comprend, outre un apport permanent de glucose, l'administration de glucocorticoïdes (hémisuccinate d'hydrocortisone 50 mg par voie veineuse).

2° Traitement étiologique

En dehors du traitement symptomatique d'urgence, la thérapeutique de fond dépend de l'étiologie. Elle consiste à traiter des états de dénutrition, des affections hépatiques, des insuffisances corticosurrénales, antéhypophysaires, etc.

Quatre causes d'hypoglycémie méritent une mention particulière :

■ **Les tumeurs langerhansiennes** nécessitent un traitement chirurgical. Celui-ci est difficile et doit être réalisé sous perfusion de soluté glucosé pour éviter l'hypoglycémie per-opératoire, en effectuant des contrôles fréquents de la glycémie.

Le premier temps de l'intervention consiste en une exploration soigneuse, non seulement de la totalité du pancréas, mais aussi du péritoine régional et des pédicules vasculaires mésentériques à la recherche de la tumeur, même si celle-ci a été localisée par artériographie, car les adénomes multiples ne sont pas exceptionnels.

– *Lorsque l'adénome est trouvé*, la conduite chirurgicale dépend de son siège. Dans près des deux tiers des cas, il siège au niveau du corps ou de la queue. Si la tumeur est unique, superficielle, encapsulée, clivable, elle peut être énucléée en sachant que les complications (hémorragie, fistule pancréatique) sont possibles. Sinon la pancréatectomie gauche est nécessaire. Lorsque la tumeur siège au niveau de la tête, c'est en fonction de l'âge, de l'état général, de la profondeur de la tumeur que l'on choisit entre une énucléation-résection et une duodéno-pancréatectomie céphalique.

– *Lorsque le pancréas paraît normal*, l'intervention habituellement pratiquée est une pancréatectomie gauche.

L'examen histologique de la pièce peut mettre en évidence soit un adénome, soit une hyperplasie langerhansienne diffuse. Lorsque l'adénome n'est pas

trouvé malgré une étude soigneuse de la pièce, la conduite ultérieure dépend de l'évolution. Si les accidents reprennent, le traitement médical par le diazoxide (*Proglidem*) est parfois préférable aux risques d'une pancréatectomie gauche.

Une surveillance post-opératoire de la glycémie est nécessaire.

S'il s'agit d'un carcinome langerhansien non métastaté, on peut tenter une duodéno-pancréatectomie totale.

■ **Les tumeurs extra-pancréatiques** relèvent de la chirurgie. Lorsqu'elles sont inopérables, on peut utiliser :

- Le *diazoxide* (*Proglidem*), benzothiadiazine hyperglycémiant par inhibition de l'insulino-sécrétion, stimulation de la sécrétion des catécholamines et diminution de l'utilisation périphérique du glucose. La posologie est de 0,60 g/jour au début, puis 0,40 g dose d'entretien en 4 prises par voie buccale, ce qui permet la disparition des accidents hypoglycémiques.

- La *streptozotocine*, antibiotique du groupe des streptomycés, paraît inhiber la biosynthèse de l'insuline à doses faibles.

A fortes doses, elle serait capable d'entraîner la nécrose des cellules langerhansiennes.

■ **Hypoglycémies post stimulatives.**

Ces hypoglycémies relèvent du traitement médical ; celui-ci comprend :

- un régime alimentaire pauvre en glucides d'absorption rapide pour éviter l'hyperglycémie génératrice d'hyperinsulinisme réactionnel, riche en protides et (100 à 120 g par jour) réparti en 4 à 6 petits repas par jour ;

- des neurosédatifs ou des tranquillisants pour agir sur l'hyperneurotonie et l'anxiété ;

- des vagolytiques (atropine, belladone) ou des sympathomimétiques (éphédrine, amphétamines) pour réduire l'hypertonie vagale ;

- des biguanides (*Glucophage retard* par exemple) ou mieux des mucilages (*Mucipulgite*) pour retarder l'absorption digestive des glucides et éviter ainsi la survenue de l'hypoglycémie post-stimulative.

■ **Chez les gastrectomisés**, on conseille des repas nombreux et de faible volume, séparant solides et liquides ; l'apport des glucides sera réduit en évitant les glucides immédiatement assimilables (sucre, confiserie, fruits), avec apport de lipides et régime riche en protides (2,50 g par kg de poids).

LES CORTICOSURRÉNALES

A. – PHYSIOLOGIE

La corticosurrénale sécrète trois grands groupes d'hormones stéroïdes : les minéralocorticoïdes, les glucocorticoïdes et les androgènes. Dans les conditions physiologiques, elle sécrète très peu ou pas d'oestrogènes.

■ La biosynthèse des hormones surrénales.

La synthèse des stéroïdes hormonaux s'effectue dans la surrénale, comme dans l'ovaire ou le testicule, à partir de l'acétate en passant par le cholestérol. L'origine du cholestérol est double :

- une petite fraction provient de la glande elle-même, synthèse *in situ* à partir de l'acétate ;
- la majeure partie vient du cholestérol plasmatique synthétisé dans le foie ou d'origine alimentaire.

– La biosynthèse des glucocorticoïdes (cortisol et accessoirement cortisone) suppose d'abord une coupure de la chaîne latérale du cholestérol donnant un composé en C21 : la prégnénolone, celle-ci subit ensuite une oxydation en C3 avec isomérisation de la double liaison qui passe de D5 à D4. Ensuite, intervient une série d'hydroylations en C17 puis en C21 et enfin en C11.

– Les androgènes surrénaliens (déhydro-épiandrostérone et sulfate de déhydro-épiandrostérone, androstènedione, 11 β -hydroxyandrostènedione) sont synthétisés comme précédemment jusqu'au stade de la 17-hydroxyprogesterone ou 17-hydroxypregnenolone. A ce niveau, il y a une coupure de la chaîne latérale aboutissant à la déhydro-épiandrostérone ou à l'androstènedione.

– Enfin, pour les minéralocorticostéroïdes (aldostérone et accessoirement corticostérone), la voie de biosynthèse est semblable mais il n'y a pas d'hydroxylation en C17 : on aboutit à la désoxycorticostérone et à la corticostérone qui est ensuite hydroxylée puis oxydée en C18 ainsi l'aldéhyde propre à l'aldostérone.

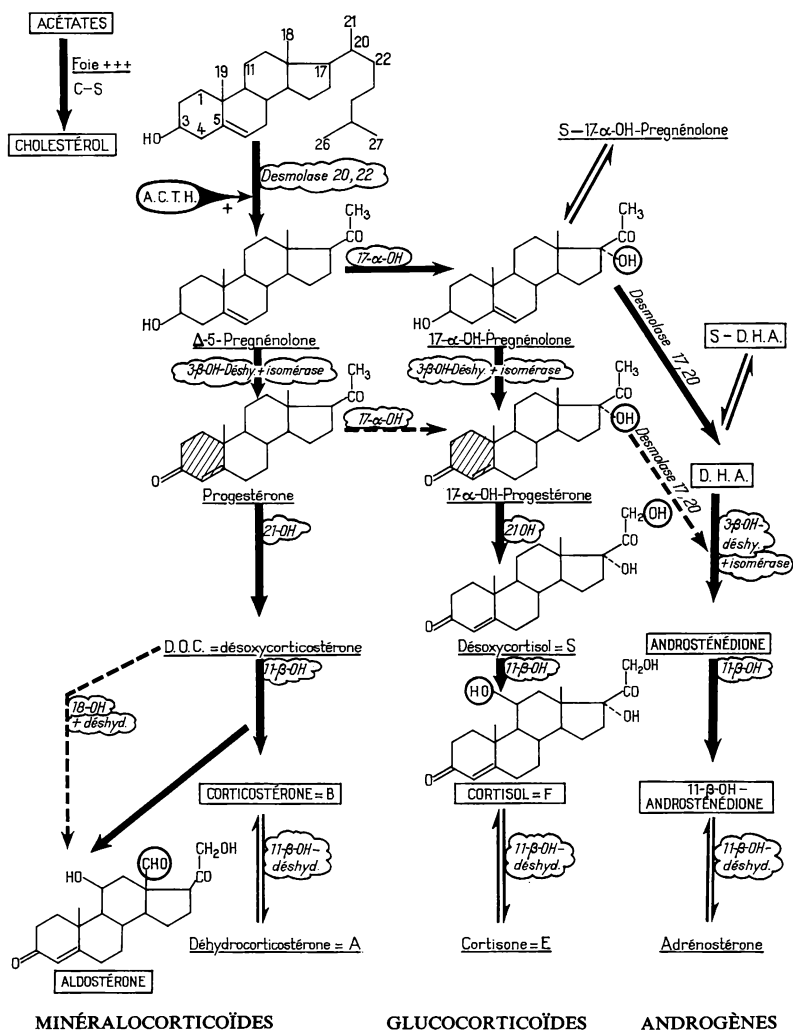


FIG. 67. - Biosynthèse des hormones corticosurrénales.

■ **Le transport plasmatique des hormones surrénaliennes :** deux groupes de protéines lient les stéroïdes au plasma :

- Les protéines spécifiques : appelées ainsi car elles ont une haute affinité pour les hormones liées, une faible capacité et une grande spécificité. Elles sont donc facilement saturables à des concentrations peu supérieures aux taux physiologiques.

– L'albumine qui réalise un système de liaison non spécifique, liant tous les stéroïdes, de grande capacité et de faible affinité.

– **Le cortisol** est surtout lié à la transcortine (90 % environ) et très peu à l'albumine dans les conditions physiologiques. Le cortisol libre ne représente que 7 à 8 % du total. La transcortine est une α -1-glycoprotéine, appelée aussi CBG (*Corticosteroid Binding Globulin*), de PM = 52 000. Elle lie également la corticostérone, le désocortisol, la progestérone et la 17-OH-progestérone. Elle est présente dans le plasma à une concentration de 30 mg/l environ.

– **Les androgènes et surtout la testostérone** sont liés aux protéines plasmatiques de la manière suivante :

– 60 % environ de la testostérone est liée à la TeBG (*Testosterone Estradiol Binding Protein*) ou SBP (*Sex Binding Protein*) : c'est une glycoprotéine qui lie testostérone, dihydrotestostérone, 17- β -œstradiol et les androstanediols. Son PM = 70 000 environ. Sa concentration plasmatique est environ 3 mg/l. Elle est un peu plus forte chez la femme que chez l'homme, s'élève au cours de la grossesse ou après administration d'œstrogènes et dans l'hyperthyroïdie.

– Une très faible quantité de testostérone est liée à la transcortine.

– Le restant (environ 40 %) de testostérone est pratiquement lié à l'albumine.

– Enfin, une fraction infime circule à l'état libre dans le sang.

– **L'aldostérone** est faiblement liée à la transcortine et à l'albumine.

■ **La destinée des hormones surrénaliennes (catabolisme) :**

– **La majeure partie du cortisol** est métabolisée et éliminée par le foie en composés inactifs. On l'exprime quantitativement de 2 façons :

– La clairance métabolique du cortisol (MCR) = quantité du plasma épuré de l'hormone par unité de temps, soit ≈ 200 l de plasma par jour, et le flux hépatique est de 1 500 l par jour. Cela signifie qu'il n'y a qu'une fraction du cortisol plasmatique métabolisé au cours du passage hépatique.

– La demie-vie du cortisol dans le sang est de 60 à 70 minutes.

Les différentes réactions de ce catabolisme consistent en une série de réductions successives portant aussi bien sur le cortisol (composé F) que sur son homologue la cortisone (composé E), ce qui aboutit à la formation des dihydrodérivés (DHF et DHE). Une deuxième réaction de réduction aboutit à la formation des tétrahydrodérivés (THF et THE). Enfin une dernière réaction de réduction portant sur la fonction cétone en C20 aboutit à la formation des hexahydrodérivés appelés aussi : cortol et cortolone. Les tétra- et les hexahydrodérivés sont dosés par la réaction de Porter et Silber.

– **Les androgènes.** La clairance métabolique est variable avec le type d'androgène circulant :

– testostérone = 1 200 l/24 h chez l'homme, 600 l/24 h chez la femme ;

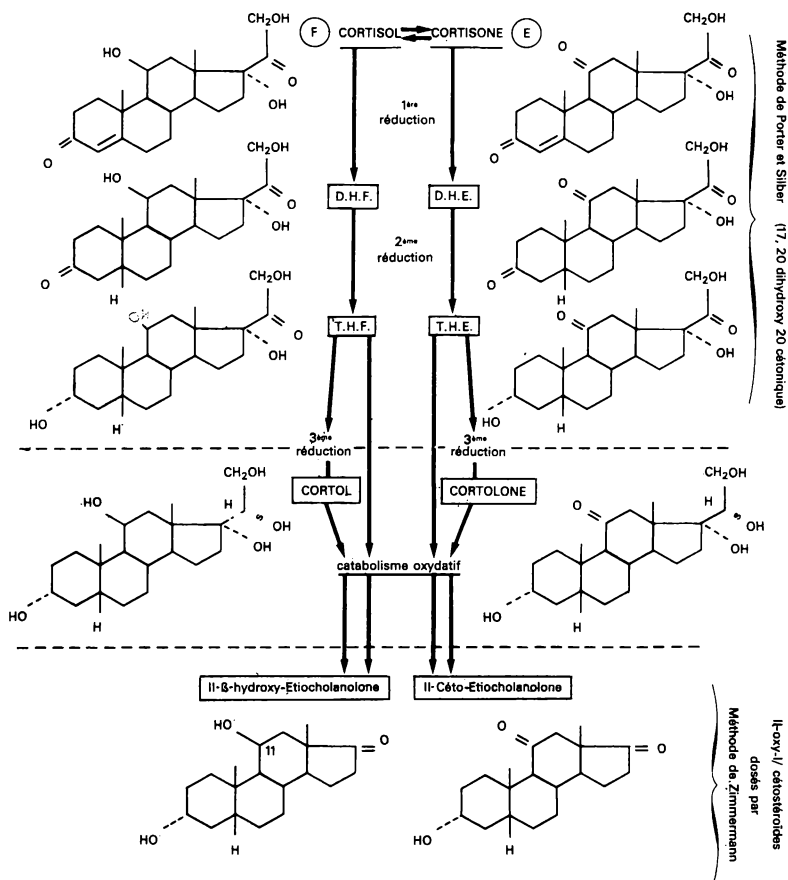
– Δ^4 andiostènedione = 200 l/24 h ;

– DHA = 1 600 l/24 h ;

– androstanediol = 1 780 l/24 h.

La presque totalité de la testostérone chez la femme est métabolisée dans le foie.

Chez l'homme, le métabolisme est pour moitié hépatique et pour moitié périphérique (muscles, prostate, organes génitaux, peau).



– **L'aldostérone** subit un métabolisme similaire à celui du cortisol. MCR de l'aldostérone = environ 1 500 l/jour. Mais une fraction relativement importante, environ 5 à 10 % de la sécrétion, est directement conjuguée à l'acide glycuronique et excrétée dans les urines.

I. – ACTIONS PHYSIOLOGIQUES

1° Action des glucocorticoïdes

Le cortisol intervient dans la plupart des fonctions métaboliques de l'organisme.

■ **L'action sur le métabolisme hydro-carboné.** Le cortisol est une hormone hyperglycémiante, favorisant la glycogénèse cellulaire et la néoglycogénèse hépatique.

- Il exerce une action directe sur les 3 enzymes-clés de la glycogénèse :
 - pyruvate carboxylase (pyruvate → oxalo-acétate) ;
 - phospho-enol pyruvate carboxykinase (oxalo-acétate → PEP) ;
 - fructose 1-6 diphosphatase (fructose 1-6-diphosphate → fructose-6-phosphate).
- Il favorise de plus la néoglycogénèse par stimulation des transaminases, enzymes nécessaires à la transformation des acides aminés glycoformateurs en acides- γ -cétoniques (entrant ainsi dans le cycle de Krebs).
- Enfin et surtout, le cortisol diminue la consommation périphérique de glucose par une action antagoniste vis-à-vis de l'insuline sur le transport de glucose à travers la membrane cellulaire.

■ **Les actions sur le métabolisme protidique.** Elles sont mises en évidence lors d'un traitement prolongé par les glucocorticoïdes naturels ou de synthèse, et dans le syndrome de Cushing (hypercortisolisme) : on note alors une amyotrophie (fonte musculaire), une ostéoporose (destruction de la trame protéique), une fragilité du tissu conjonctif (vergetures pourpres). Tous ces signes témoignent d'une augmentation du catabolisme protidique intra-cellulaire responsable d'un bilan azoté négatif avec élévation de la créatininurie. Cependant, à doses physiologiques, le cortisol est un anabolisant.

■ **Les actions sur le métabolisme lipidique.** Les effets du cortisol sur le tissu adipeux sont mal connus : dans le plasma, on note une augmentation du taux des acides gras libres et du cholestérol, mais il existe surtout une nouvelle répartition des graisses de l'organisme responsable du « faciès lunaire » ou de la « bosse de bison », signes classiques de l'hypercortisolisme.

■ **Les actions sur le métabolisme hydro-électrolytique :**

- **L'action sur l'eau.** Dans l'insuffisance surrénale lente (maladie d'Addison), il existe une opsiurie corrigée par l'administration de cortisol. Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer cette action du cortisol sur l'eau :
 - augmentation de la filtration glomérulaire ;
 - accroissement du volume plasmatique ;
 - antagonisme cortisol-ADH au niveau du tubule rénal.

– *L'action sur le sodium.* A faible dose, le cortisol favorise l'excrétion de Na^+ . A fortes doses, le cortisol diminue l'excrétion urinaire de Na^+ (action aldostérone-like sur le tubule rénal), qui est réabsorbé sous forme de bicarbonates.

– *L'action sur le potassium.* L'hypercorticisme entraîne une fuite potassique par action directe sur le tubule rénal (échange Na^+/K^+).

– *L'action sur le calcium.* A fortes doses, le cortisol entraîne une hypercalciurie par action sur l'os et sur le rein.

L'ensemble de ces effets biologiques se retrouve dans l'hypercorticisme où il existe une alcalose hypokaliémique avec hypercalciurie et hypocalcémie.

■ **Les actions anti-inflammatoires des glucocorticoïdes.** Elles sont utilisées largement en thérapeutique. Plusieurs explications ont été apportées à cette action :

– Les glucocorticoïdes inhibent la croissance des fibroblastes et la synthèse des mucopolysaccharides.

– Action protectrice du cortisol sur les membranes lysosomiales empêchant ainsi la libération d'hydrolases acides.

– Les glucocorticoïdes ont en outre des propriétés vasculaires (perméabilité capillaire, vasoconstriction) qui pourraient jouer un rôle dans leur action anti-inflammatoire ; on a synthétisé des stéroïdes dont le pouvoir anti-inflammatoire est supérieur à celui du cortisol.

■ **Les actions sur la lignée sanguine.** Le cortisol, en excès, provoque une polyglobulie, une hyperplaquettose et une augmentation des polynucléaires neutrophiles. Par contre, on observe une lymphopénie et une éosinopénie. En même temps, la coagulabilité sanguine est accélérée.

Les glucocorticoïdes ont une action directe sur la duplication de l'ADN de tout le tissu lymphatique d'où une lymphopénie et une atrophie du tissu lymphoïde.

■ **Les autres actions des glucocorticoïdes.** Ils sont *vasopresseurs*. Dans le syndrome de Cushing, il y a une hypertension artérielle sans excès d'aldostérone. Cette hypertension artérielle régresse après surrénalectomie.

– Le cortisol augmente la *sécrétion pepsique et chlorhydrique* de l'estomac, ce qui favorise l'apparition d'ulcère gastro-duodénal lors de la prescription prolongée de stéroïdes anti-inflammatoires.

– Les actions du cortisol *sur le squelette* sont complexes : on note au cours des traitements prolongés par les glucocorticoïdes, une ostéoporose et un arrêt de la croissance chez l'enfant. Il y aurait une compétition entre le cortisol et la vitamine D pour l'absorption intestinale du calcium. En même temps, le cortisol inhibe l'accrétion osseuse et la réabsorption tubulaire rénale du calcium. Le bilan calcique se négative.

– Le cortisol est utilisé comme *anti-allergique*, car il entraîne une lyse des formations lymphoïdes productrices d'anticorps et il diminue les phénomènes d'hypersensibilité retardée, ainsi que les réactions dues à la libération de sérotonine.

– Enfin, le cortisol entraîne une *hyperexcitabilité du système nerveux central*.

2° Action des androgènes surrénaliens

L'action physiologique des androgènes surrénaliens est encore mal élucidée. Pour certains auteurs, ils agissent par eux-mêmes. Pour d'autres, leur action a lieu essentiellement par leur conversion en testotérone. Ils joueraient un rôle important sur la croissance. On leur attribue un effet dans le développement de la pilosité ambo-sexuelle (aisselles, avant-bras, jambes, triangle pubien). Ils auraient un rôle important dans l'entretien de la libido chez la femme.

Mais, en pathologie, une hypersécrétion d'androgènes surrénaliens entraîne les mêmes actions biologiques que celles de la testotérone : hypertrophie des organes génitaux externes (verge, clitoris), développement des caractères sexuels secondaires masculins.

3° Action physiologique des minéralocorticoïdes

L'aldostérone, l'hormone minéralotrope par excellence, provoque une rétention du sodium par l'organisme et une fuite urinaire de potassium. Son action essentielle a lieu au niveau du tubule rénal.

a) Action de l'aldostérone sur l'excrétion rénale de Na^+ , K^+ et H^+

■ Elle est mise en évidence dans deux situations opposées :

– Lors du syndrome de Conn, où il existe un adénome de la zone glomérulée de la corticosurrénale, on observe une rétention sodée avec légère hypernatrémie, une fuite urinaire de potassium avec hypokaliémie et alcalose métabolique. De même, l'administration de fortes doses d'aldostérone à un sujet pendant une période assez longue (10 à 15 jours) provoque les mêmes troubles hydro-électrolytiques que ceux décrits plus haut ; puis on assiste à un phénomène « d'échappement » où la diurèse sodée et hydrique s'équilibre avec les apports mais la fuite potassique persiste.

– Après une surrénalectomie bilatérale pratiquée sur un animal, la mort survient en quelques jours dans un tableau où prédomine une fuite urinaire de sodium avec hyponatrémie et une diminution de l'élimination urinaire de potassium avec hyperkaliémie.

Il en résulte une hyperhydratation intra-cellulaire avec déshydratation extra-cellulaire et collapsus. L'administration de ClNa peut retarder la mort de l'animal.

■ **Mode d'action.** L'aldostérone exerce ses effets rénaux au niveau du tubule distal et de la partie large de la branche ascendante de l'anse de Henlé. C'est à ce niveau qu'elle favorise la réabsorption active de sodium et l'échange $\text{Na}^+ \rightleftharpoons \text{H}^+$ et $\text{Na}^+ \rightleftharpoons \text{K}^+$ *élimination*

– L'action sur l'équilibre acido-basique est une conséquence logique du mode d'action de l'aldostérone. C'est ainsi que dans l'hyperaldostéronisme, on note souvent une alcalose métabolique (élévation du pH et de la réserve alcaline).

– Enfin, il est à noter que cette action sur la rétention de Na^+ et la fuite de K^+ de l'aldostérone s'exerce au niveau d'autres cellules que celles du tubule rénal. On note en particulier une baisse du rapport Na/K dans la sueur, la salive et les sécrétions intestinales.

b) Action de l'aldostérone sur la diurèse

A l'inverse du cortisol, l'aldostérone ne corrige ni l'opsiurie, ni la baisse de la filtration glomérulaire de l'insuffisant surrénal.

A doses supra-physiologiques, l'aldostérone provoque une polyurie résistante à l'ADH. Elle serait due à la déplétion potassique plutôt qu'à une action directe de l'aldostérone.

c) Les autres actions de l'aldostérone

– *Sur le métabolisme du magnésium* : l'aldostérone augmente l'excrétion rénale de magnésium.

– *Sur le métabolisme protido-glucidique* : à dose égale, les effets de l'aldostérone sont 3 fois moins puissants que ceux du cortisol. Mais aux taux physiologiques, ils sont insignifiants.

– *Sur la tension artérielle* : l'aldostérone peut rétablir la tension artérielle de l'animal surrénalectomisé par ses actions sur le métabolisme hydro-sodé.

En résumé, l'action essentielle de l'aldostérone est de retenir le sodium et de favoriser la fuite de potassium au niveau du rein.

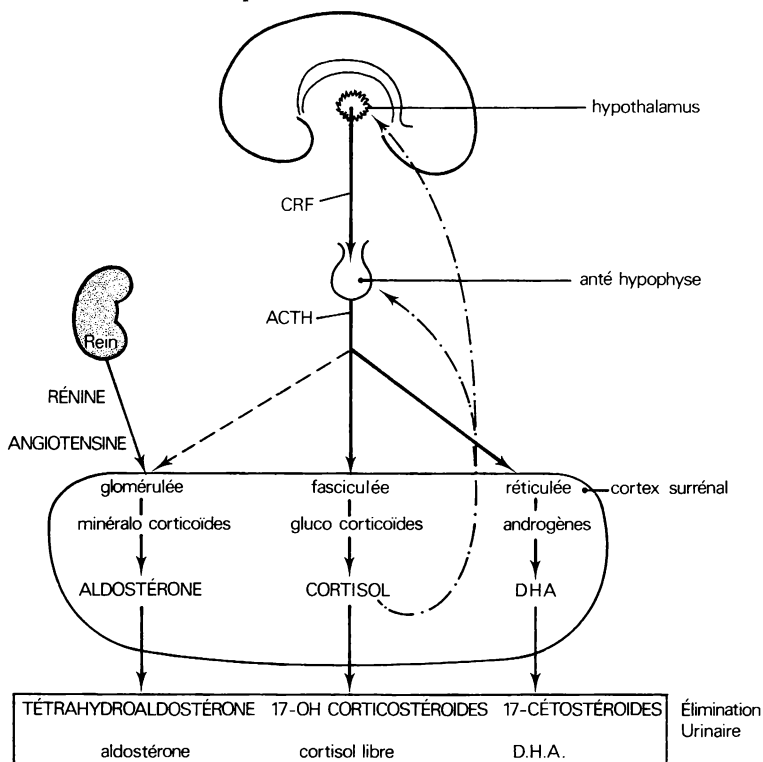


FIG. 69 – Régulation de la sécrétion cortico-surrénale.

II. – RÉGULATION DE LA SÉCRÉTION CORTICOSURRÉNALE

■ **Les glucocorticoïdes et les androgènes surrénaliens** sont régulièrement soumis à un contrôle sus-jacent antéhypophysaire par l'intermédiaire de l'ACTH.

Ce fait explique les variations de sécrétion du cortisol en fonction du nyctémère : sécrétion maximum le matin (8 h-9 h) et minimum le soir (18 h-20 h).

■ **Les minéralocorticoïdes et surtout l'aldostérone** sont régulés par 3 facteurs :

– Le système rénine-angiotensine stimulé par l'orthostatisme, la baisse de la pression sanguine dans l'artériole afférente au glomérule, la baisse de la natrémie et l'hypovolémie.

– Le rapport Na^+/K^+ plasmatique : sa diminution stimule la sécrétion d'aldostérone par effet direct.

– L'ACTH joue un rôle certain mais secondaire.

B. – SYNDROMES D'HYPERFONCTIONNEMENT

I. – SYNDROME DE CUSHING

Le syndrome de Cushing est un hypercorticisme métabolique lié à une hypersécrétion *non freinable* de cortisol. Cette définition exclut l'hypercorticisme iatrogène secondaire à une corticothérapie, de loin le plus fréquemment rencontré.

I. – ÉTIOLOGIE

Trois grands types étiologiques sont observés dans le syndrome de Cushing :

– **La tumeur surrénale primitive** : adénome bénin, corticosurrénalome malin, polyadénomatose (rare).

– **L'hyperplasie surrénale bilatérale** par une production exagérée d'ACTH ; c'est la *maladie de Cushing*. Très souvent il s'agit d'un adénome corticotrope, beaucoup plus rarement d'une hyperplasie de mécanisme discuté.

– **L'hypercorticisme paranéoplasique** lié à la production d'une substance à activité ACTH par une tumeur maligne autre que surrénalienne. Sont essentiellement en cause : le cancer bronchique à petites cellules, le thymome et le cancer du pancréas.

II. – PHYSIOPATHOLOGIE

L'hypercortisolisme est responsable de nombreuses manifestations qui résument à elles seules le syndrome de Cushing :

- *Les lésions cutanées* : vergetures pourpres et larges, dues à l'atrophie cutanée et à la diminution des fibres élastiques ainsi qu'une érythrose faciale et une fragilité capillaire. Il existe, de plus, une atrophie responsable du retard de cicatrisation :

- *L'amyotrophie* prédomine aux racines des membres ainsi qu'aux mollets, associée à une fatigabilité musculaire très marquée.

- *L'ostéoporose* est due aux perturbations protidiques et calciques, responsable de douleurs vertébrales et d'une hyperclarté osseuse à la radiographie.

Ces lésions cutanées, musculaires et osseuses sont la conséquence d'un catabolisme protidique accru.

- *Les lésions cardio-vasculaires* : il existe souvent une HTA qui relève à la fois des altérations des parois vasculaires, de l'athérome, de l'hypervolémie et de la rétention sodée.

- *Le système nerveux central* : il existe un abaissement du seuil d'excitabilité électrique. Les manifestations psychiques cortisoniques sont fréquentes.

- *Les manifestations hématologiques* sont d'intensité variable (hyperleucocytose modérée à 12000-15000, ainsi qu'une polyglobulie modérée et une thrombocytose). Par contre, les éosinophiles et les lymphocytes sont diminués.

- *Les anomalies de répartition des graisses* : la graisse se dépose à la partie supérieure du thorax au niveau du cou et de la nuque (bosse de bison). Il existe souvent une hyperlipidémie avec hypercholestérolémie mais inconstante.

- *L'hyperglycémie* est le plus souvent modérée, mais parfois il existe un diabète patent avec glycosurie.

- *La tendance aux infections* est la conséquence de l'action des corticoïdes sur les phénomènes inflammatoires et immunitaires.

III. – DIAGNOSTIC POSITIF

1° *Diagnostic clinique*

a) *Dans les formes à symptomatologie complète*

Le diagnostic clinique est facile. Étant donné le développement progressif de la maladie, les sujets viennent en effet souvent consulter alors que le tableau est frappant.

■ **Les modifications de la morphologie.** Il s'agit d'une « obésité » facio-tronculaire remarquable par la répartition centripète des graisses. Le visage a un aspect arrondi, en pleine lune, érythrosique, les yeux paraissent petits car le nez, les oreilles et les lèvres sont relativement respectés. Le cou est élargi, avec comblement des creux sus-claviculaires. Encore plus particulière est la présence, au niveau de la nuque, d'une bosse de graisse dure (« bosse de bison »). Enfin, l'abdomen est distendu, saillant, en besace.

Fait capital, cette fausse obésité respecte les membres qui paraissent grêles : il existe en effet, signe particulièrement important, une *amyotrophie* qui touche surtout les racines des membres, les fesses et les mollets. Cette amyotrophie est en grande partie responsable de l'importante asthénie dont se plaignent ces malades.



FIG. 70 – Syndrome de Cushing.

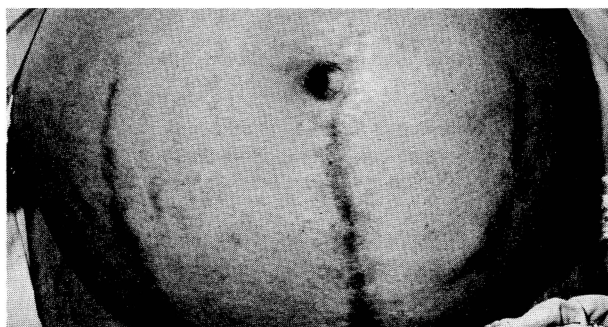


FIG. 71. – Vergetures pourpres au cours d'un syndrome de Cushing.

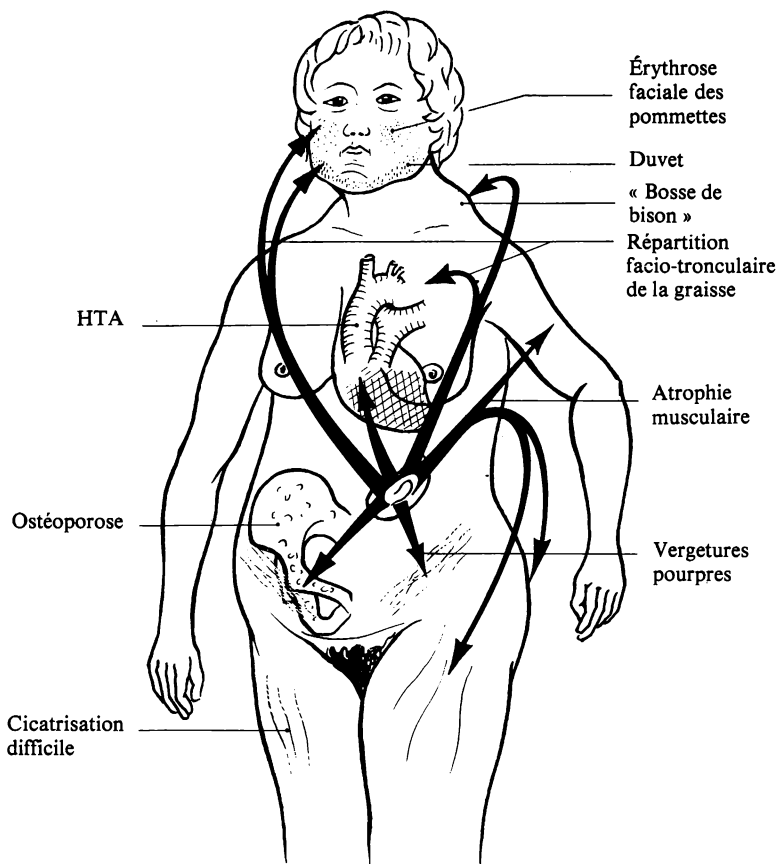


FIG. 72. – Principales manifestations du syndrome de Cushing.

■ **Les modifications de la peau** sont extrêmement évocatrices :

– Outre l'érythrose du visage et souvent du tronc, on note la présence sur la peau d'une **acné**, d'une **séborrhée**, et parfois d'une **hypertrichose**. La peau est amincie, devenue extrêmement fragile au moindre traumatisme et s'infecte facilement.

– La présence d'**ecchymoses**, d'**hématomes**, et surtout d'une **mauvaise cicatrisation des plaies**, est également à noter.

– L'existence de **vergetures pourpres** est tout à fait caractéristique : elles siègent au pourtour du tronc, au niveau de l'abdomen, aux racines des bras et des cuisses. Elles sont caractéristiques par leur largeur et leur extrémité bifide.

– Enfin, l'existence d'une **pigmentation cutanée** peut être d'un appoint certain pour le diagnostic étiologique.

■ **Les autres manifestations** sont essentiellement cardio-vasculaires, osseuses, génitales et psychiques.

– **Les manifestations cardio-vasculaires** se résument essentiellement à une hypertension artérielle, qui est constante, systolo-diastolique, mais en général de chiffres modérés. Elle a une importance pronostique certaine.

– **Les manifestations osseuses** sont dues à une ostéoporose importante. Les malades se plaignent très fréquemment de douleurs erratiques, pénibles, les réveillant la nuit, siégeant très souvent au niveau de la colonne cervico-dorsale ou dorso-lombaire. Des radiographies du squelette permettront d'objectiver l'existence d'une importante ostéoporose, parfois de fractures spontanées costales et/ou vertébrales.

– **Les manifestations génitales** sont également très fréquentes, et il n'est guère de cas où l'on ne constate chez la femme une aménorrhée et chez l'homme une impuissance. Par contre, les organes génitaux externes demeurent normaux.

– **Les manifestations psychiques** sont beaucoup plus fréquentes qu'il n'était classique de les décrire. Il s'agit essentiellement de phénomènes dépressifs, quelquefois de bouffées d'excitation, plus rarement de syndromes confusionnels. Ces troubles peuvent parfois être suffisamment importants pour réaliser de véritables psychoses. Ils ont une importance à la fois diagnostique et pronostique.

2° Diagnostic biologique

a) Les examens courants

■ **La numération-formule sanguine** peut montrer une polyglobulie modérée et une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles avec diminution relative des lymphocytes, surtout absence d'éosinophiles.

■ **L'étude de la glycorégulation** est beaucoup plus importante : elle met en évidence des anomalies dans la plupart des cas, consistant soit en une diminution de la tolérance glucidique lors d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée, soit en un diabète patent, en règle non cétosique, difficile à équilibrer.

■ **L'ionogramme sanguin** est en règle normal. La présence d'une hypokaliémie et d'une alcalose importantes est en faveur d'une étiologie paranéoplasique.

b) Dosages hormonaux

L'étude hormonale fournit des critères diagnostiques indispensables pour confirmer l'hypercorticisme.

Le taux du cortisol plasmatique à 8 h du matin est élevé, parfois normal, mais le fait le plus important est la perte du rythme circadien : le taux du cortisol reste constamment élevé au cours du nyctémère, ce qui est pathologique. Cet élément est le meilleur critère diagnostique du syndrome de Cushing. Le taux de production du cortisol est très augmenté.

Les 17 OH-corticostéroïdes urinaires sont augmentés. Le taux des 17-cétostéroïdes est normal ou légèrement élevé. L'élévation du cortisol libre urinaire est quasi constante et ne s'observe pratiquement pas en dehors de ce syndrome.

Le freinage rapide du cortisol par la dexaméthasone à minuit (1 mg) est inefficace.

Le freinage par la dexaméthasone (2 mg/j pendant 5 jours) est également inefficace sur l'élimination des 17 OH-corticostéroïdes et du cortisol libre urinaire.

Ces premiers résultats cliniques et biologiques sont nécessaires et suffisants pour affirmer l'existence d'un syndrome de Cushing. Des épreuves plus complètes permettront d'en préciser la cause.

IV. - DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

La cause du syndrome ne pourra être déterminée qu'au terme d'un examen clinique, de tests dynamiques et d'examen paracliniques.

■ *Maladie de Cushing*

Cette hyperplasie bilatérale des surrénales d'origine hypothalamo-hypophysaire est de loin la plus fréquente (70 p. 100 des cas).

- Cette maladie apparaît plus volontiers au décours d'une grossesse, d'une castration ou lors de la ménopause. Son évolution est relativement lente. Elle réalise une forme pure d'hypercortisolisme.

- Le taux d'ACTH et de LPH plasmatiques est normal ou légèrement élevé. La constatation d'une ACTH non diminuée alors que la cortisolémie est augmentée indique un dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire.

- La réponse aux tests de stimulation par la lysine vasopressive, l'ACTH et la métopirone, est excessive ; le freinage fort par la dexaméthasone (8 mg/j pendant 3 jours) est possible.

- Les deux surrénales peuvent être mises en évidence par la scintigraphie à l'iodocholestérol ou par tomodensitométrie. Elles sont d'aspect normal ou légèrement hypertrophié, demeurent symétriques.

La recherche d'une cause haute hypophysaire doit être systématique. Elle a d'autant plus de chance d'être positive que le taux d'ACTH est élevé, réagissant fortement à la lysine vasopressine. La radiographie et les tomographies de la selle turque, les tomodensitométries mettent parfois (5 p. 100 des cas) en évidence un adénome hypophysaire. Un syndrome tumoral est possible avec céphalées, vomissements, hémianopsie uni ou bitemporale.

■ *Adénome bénin*

L'adénome corticosurrénalien réalise lui aussi une forme pure d'hypercortisolisme où les signes de catabolisme protidique sont souvent importants. Il est plus rare (10 p. 100 des cas).

- Le taux de cortisolémie et des 17-OH-corticoïdes urinaires est modérément élevé. Le taux d'ACTH et de LPH plasmatiques est bas. Les sécrétions hormonales ne sont modifiées ni par le freinage fort, ni par la stimulation endogène par la métopirone ; seule la réponse à l'ACTH est encore positive.

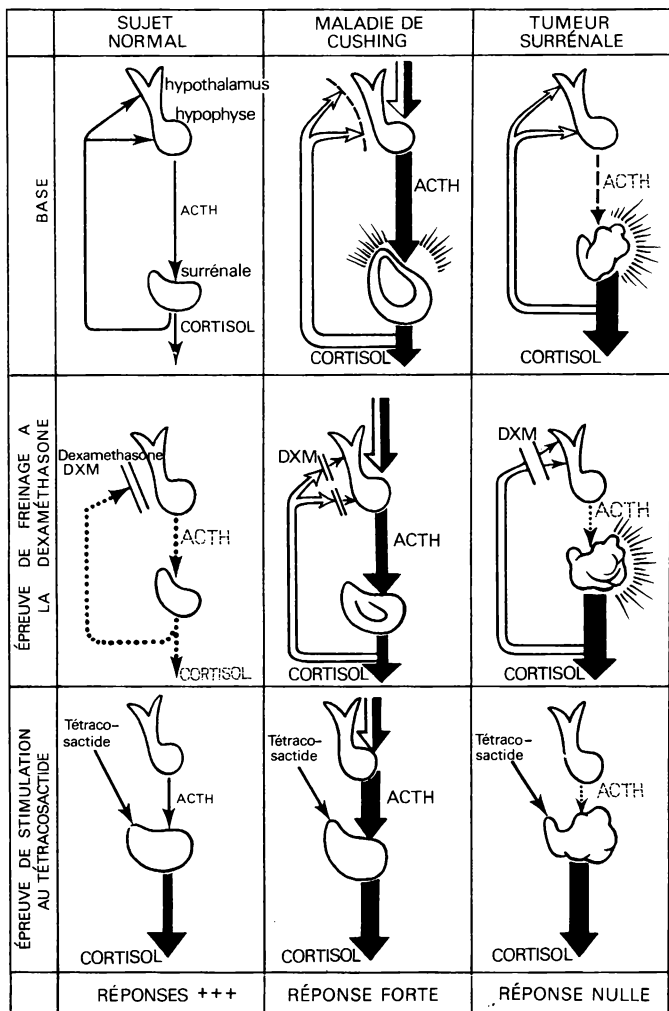


FIG. 73. – Diagnostic biologique d'un syndrome de Cushing.

– L'adénome est petit, peut être mis en évidence soit par la tomодensitométrie, soit par la scintigraphie à l'iodocholestérol qui permet d'obtenir une zone élective de fixation, alors que le reste du parenchyme et la surrénale controlatérale sont éteints.

■ Cortico-surrénalome malin

Cette tumeur maligne s'observe aussi dans 10 p. 100 des cas. Elle réalise rapidement un syndrome métabolique, associé à des signes de virilisation et à une alcalose hypokaliémique.

– L'élévation de la cortisolémie, des 17 OH-corticoïdes urinaires, des 17-cétostéroïdes, de la déhydroépiandrosterone, des œstrogènes, de l'aldostérone, mais aussi de précurseurs (pregnandiol, pregnanetriol, désoxycortisol) est très importante. L'ACTH et la LPH plasmatiques sont basses. Les épreuves dynamiques aussi bien freinage fort que stimulation par ACTH et métopirone sont totalement inefficaces.

– La tumeur est volumineuse, rarement palpable, parfois objectivable par des signes indirects sur un cliché de l'abdomen sans préparation ou d'urographie intraveineuse, à l'échotomographie. La tomodensimétrie confirme la présence de cette volumineuse tumeur, permet d'en apprécier la taille. L'évolution est en général rapide avec apparition de métastases hépatiques, pulmonaires...

■ ***Hypercorticisme paranéoplasique***

Ce syndrome de sécrétion ectopique d'ACTH s'observe dans 10 p. 100 des cas. Il s'agit d'une hyperplasie bilatérale des surrénales consécutive à une sécrétion d'ACTH ou de substances voisines par un tumeur maligne, dont les principales localisations sont bronchiques à petites cellules (40 p. 100), pancréatiques (20 p. 100), thymiques (20 p. 100).

– Ce syndrome d'hypercorticisme peut être isolé en apparence, précédant les manifestations de la tumeur primitive elle-même. Il s'observe plus souvent chez l'homme de plus de 50 ans. Il est rapidement évolutif, avec altération de l'état général, fonte musculaire, signes de virilisation, mélanodermie parfois ; une alcalose hypokaliémique souvent associée peut être responsable de pseudoparalysies des membres inférieurs.

– Le résultat de l'exploration hormonale est proche de celui du corticosurrénalome malin avec cependant une différence portant sur le taux d'ACTH et de LPH plasmatiques, ici très élevé.

– La scintigraphie ou la tomodensitométrie mettent en évidence deux surrénales d'aspect symétrique.

■ ***Hyperplasie nodulaire***

Cette affection, relativement rare, réalise un profil clinique et biologique intermédiaire entre la maladie de Cushing et l'adénome.

V. – DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

– **L'hypercorticisme thérapeutique** a des signes cliniques communs avec le syndrome de Cushing. Il sera identifié par l'interrogatoire.

– **Des obésités de l'adolescent** lorsqu'elles sont associées à une hypertension artérielle, à des vergetures, à une diminution de la tolérance glucidique, à une élimination accrue des 17 OH-corticoïdes urinaires, peuvent prêter à confusion, mais il n'y a pas de signe de catabolisme, la cortisolémie est normale, réagissant normalement au freinage rapide. Cet hypercorticisme secondaire à l'obésité disparaît après la normalisation du poids.

VI. – TRAITEMENT

1° Méthodes

Les moyens thérapeutiques sont divers : médicaux, chirurgicaux, physiques.

a) Médicaments

Les anticortisoliques de synthèse capables de bloquer l'hormonosynthèse surrénale, permettent de réaliser une surrénalectomie chimique. Ils ne doivent être utilisés qu'en milieu hospitalier.

– **L'Op'D.D.D.** (orthoparaprime de chlorodiphényl dichlorane) est prescrit sous forme de comprimés à 0,50 g.

Le début du traitement nécessite une surveillance régulière. La posologie initiale est forte, 10 à 12 g/j. Vers le 10-15^e jour, dès que le sujet est en hypocortisolisme, il convient de diminuer les doses et d'y associer 20 à 30 mg d'hydrocortisone/jour + éventuellement 50 µg de 9α fluorohydrocortisone.

Le traitement d'entretien sera poursuivi pendant 6 mois à dose dégressive d'Op'DDD, tout en poursuivant le traitement hormonal substitutif.

Un bilan effectué au 6^e mois de traitement permet d'apprécier les résultats cliniques, biologiques (statique et dynamique), radiologiques.

– **L'aminoglutéthimide** a une action semblable, mais plus rapide. La dose d'attaque est de 4 comprimés à 250 mg par jour, associée d'emblée à un traitement hormonal substitutif.

b) Chirurgie

Les méthodes chirurgicales comprennent la surrénalectomie totale unie ou bilatérale après préparation médicale suffisante par les anticortisoliques de synthèse et hormonothérapie substitutive pré, per et post opératoire indispensable.

L'hypophysectomie peut être totale, le plus souvent limitée à l'ablation d'un adénome.

c) Méthodes physiques

La radiothérapie par voie externe, appliquée sur la région hypothalamo-hypophysaire est plus souvent prescrite que l'implantation intrasellaire d'isotopes radioactifs. Il est préférable d'éviter la radiothérapie chez les sujets de plus de 50 ans du fait du risque de nécrose cérébrale post-radique.

2° Indications

a) Maladie de Cushing

On peut agir à deux niveaux : surrénalien et hypophysaire.

■ **Surrénalien.** Après s'être assuré de l'absence de microadénome hypophysaire, le traitement médical par anticortisoliques de synthèse doit être tenté. Si après deux à trois cures, l'amélioration clinique et biologique est insuffisante, il faut recourir à la surrénalectomie totale bilatérale, complétée

par de la radiothérapie hypothalamo-hypophysaire. En l'absence de celle-ci risquerait de survenir un syndrome de Nelson caractérisé par l'apparition d'une pigmentation cutanéomuqueuse, d'une élévation importante de l'ACTH plasmatique, hyperstimulable par la lysine vasopressive, puis de signes tumoraux hypophysaires.

■ **Hypophysaire.** S'il existe des anomalies sellaires d'emblée, une intervention par voie basse s'impose, elle permet d'énucléer les adénomes avec l'espoir d'assurer une guérison durable de la maladie.

Pour d'autres auteurs l'exploration hypophysaire doit même être systématique à la recherche de microadénomes, dont l'exérèse peut avoir un effet favorable sur la maladie.

Une surveillance clinique et biologique s'impose dans tous les cas pour s'assurer de la validité des résultats.

b) Adénome bénin

Après préparation par l'Op'DDD, une surrénalectomie totale unilatérale est le geste logique. Un traitement hormonal supplétif à vie est nécessaire, en raison d'une insuffisance voire d'une atrophie de la surrénale controlatérale. Le pronostic est favorable.

c) Corticosurrénalome malin

En l'absence de métastases décelables, après préparation par l'Op'DDD, une surrénalectomie totale unilatérale doit être tentée, complétée par colbalthérapie ou par Op'DDD. Le pronostic de telles tumeurs est très mauvais.

d) Hypercorticisme paranéoplasique

L'attitude logique est l'exérèse du cancer viscéral originel. Si elle n'est pas réalisable, il faut recourir aux anticortisoliques de synthèse dont l'effet est ici plus palliatif que curatif.

e) Hyperplasie nodulaire

Après préparation par les anticortisoliques de synthèse, une surrénalectomie totale bilatérale est justifiée, complétée par la radiothérapie hypophysaire.

II. – HYPERALDOSTÉRONISME PRIMAIRE

L'hyperaldostéronisme primaire a été décrit en 1955 sous le nom de syndrome de Conn. C'est une cause rare d'hypertension artérielle permanente. Son diagnostic a été simplifié par l'introduction des dosages radio-immunologiques. Il est important de savoir si ce syndrome est dû à un adénome ou à une hyperplasie surrénale bilatérale car ces deux causes relèvent de traitements différents. L'hyperplasie bilatérale des surrénales dont le mécanisme de déclenchement reste aujourd'hui inconnu représente 15 à 30 % des hyperaldostéronismes primaires.

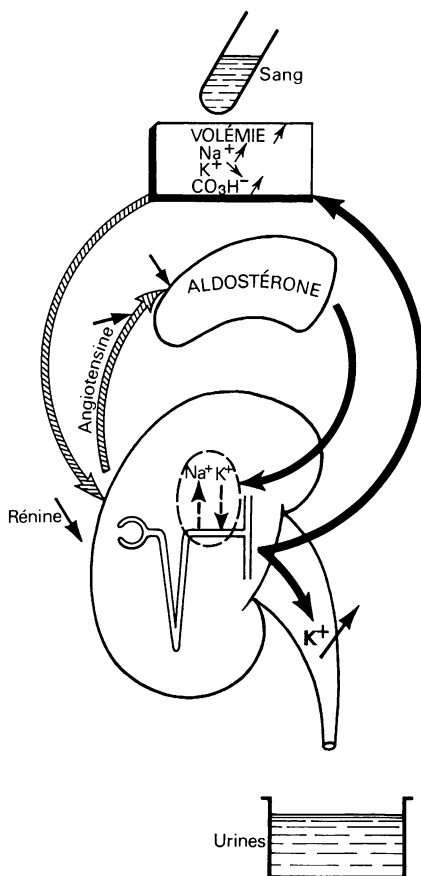


FIG. 74. – Physiologie de la sécrétion d'aldostérone.

I. PHYSIOPATHOLOGIE

Tous les signes sont sous la dépendance de l'hyperproduction d'aldostérone.

■ **La rétention sodée** est liée à l'action directe de l'aldostérone sur le tube distal mais ne peut dépasser un certain taux en raison d'autres facteurs de régulation. Cette rétention est responsable de deux signes majeurs :

- *L'hypertension artérielle*, en rapport avec l'hypervolémie. La présence d'autres mécanismes régulateurs de la volémie explique que cette HTA soit le plus souvent peu sévère.

- *L'hyponatrémie ou l'absence d'hyponatrémie*, signe important dont l'absence doit faire douter du caractère primaire d'un hyperaldostéronisme.

■ **La fuite urinaire de potassium et d'ions H^+** entraîne une hypokaliémie souvent marquée. L'excrétion urinaire de potassium dépendant uniquement de l'action de l'aldostérone, l'association hypokaliémie-hyperkaliurie est un critère sûr d'hyperaldostéronisme. Cette hypokaliémie est responsable des accès de pseudo-paralysies, de l'asthénie, des troubles électrocardiographiques, du syndrome polyuropolydipsique.

La fuite urinaire d'ions H^+ entraîne une alcalose métabolique avec élévation des bicarbonates plasmatiques : cette alcalose explique les crises de tétanie.

■ **La dépression du système rénine-angiotensine.** Sa mise en évidence est capitale pour établir un diagnostic de certitude d'hyperaldostéronisme primaire. Malheureusement, elle fait appel à des techniques complexes qui, de ce fait, ne sont pas à l'abri d'erreurs, surtout par défaut (nous y reviendrons).

II. - CLINIQUE

1° Aspect clinique

Le diagnostic doit être systématiquement envisagé chez tout sujet atteint d'hypertension artérielle permanente avec hypokaliémie, non traité par les diurétiques.

a) Caractères de cette hypertension

Le plus souvent il s'agit d'une hypertension apparemment bien tolérée :

- fond d'œil au stade I ou II ;
- absence de retentissement sur l'appareil cardio-vasculaire et sur le système nerveux central ;
- fonctions rénales respectées avec créatininémie et clairances normales.

Cependant, une hypertension d'allure plus sévère ne saurait faire rejeter l'hypothèse diagnostique de syndrome de Conn.

b) Signes cliniques d'accompagnement

Ils sont parfois révélateurs, car ils motivent la consultation. Ce sont des manifestations neuro-musculaires (faiblesse et hyperexcitabilité) et un syndrome polyuro-polydipsique.

■ Les manifestations neuro-musculaires :

- **La faiblesse musculaire** est plus ou moins permanente, elle prédomine le matin. Sur ce fond de fatigabilité surviennent des accès paroxystiques de pseudo-paralysies (pseudo-paralysies hypokaliémiques) : sensation brusque de dérobement des jambes, cédant en règle rapidement et spontanément. L'examen clinique au décours de l'accès est souvent normal ou note une abolition de la contraction idio-musculaire. Il n'y a pas de troubles sensitifs ni de signes de la série pyramidale.

- **L'hyperexcitabilité neuro-musculaire.** Les manifestations d'hyperexcitabilité neuro-musculaire (crampes, paresthésies) peuvent être isolées ou alterner avec les épisodes précédents. Des crises de tétanie s'observent surtout chez la femme. Plus souvent, ces symptômes se résument à la mise en évidence d'un signe de Chvostek ou de multiplets à l'électromyogramme.

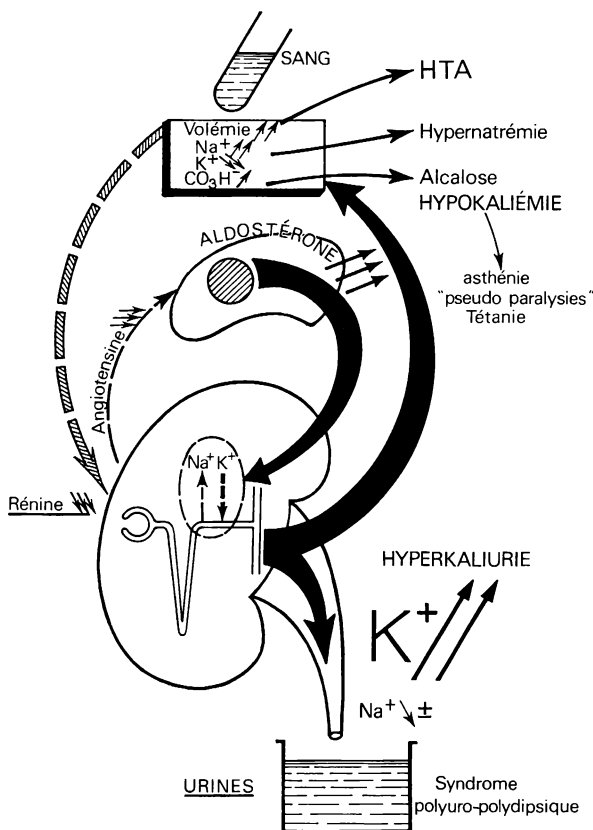


FIG. 75. – Syndrome de Conn (physiopathologie).

■ **Le syndrome polyuro-polydipsique** est fréquent et souvent franc : le malade est obligé de se lever plusieurs fois par nuit pour boire et/ou uriner. Ce syndrome résiste à la réduction des boissons, qui entraîne rapidement une soif impérieuse.

En conclusion, l'association chez un adulte d'une hypertension modérée avec faiblesse musculaire et d'un syndrome polyuro-polydipsique évoque le diagnostic de syndrome de Conn.

2° Investigations complémentaires

a) Examens chimiques

Le bilan d'un malade atteint d'hypertension artérielle permanente doit comporter ionogrammes sanguins et urinaires pratiqués 3 jours consécutifs.

Ceux-ci seront déterminés avant tout traitement salidiurétique et en régime normalement salé depuis au moins 15 jours. Le sang veineux doit être prélevé sans mise en place d'un garrot car ce dernier majore artificiellement le résultat de la kaliémie et peut donc camoufler une hypokaliémie modérée. Les résultats de ces dosages associent de façon caractéristique :

■ **Dans le sang :** hypokaliémie parfois franche, inférieure à 2 mmol/l, souvent plus discrète, parfois intermittente ; alcalose métabolique avec élévation des bicarbonates plasmatiques et du pH, hypernatrémie ou du moins natrémie normale (argument important).

■ **Dans les urines :** urines alcalines (par élimination des ions H^+ sous forme d'ions ammonium NH_4^-) et kaliurèse anormalement élevée, supérieure à 40 mmol/24 h.

L'association d'hypokaliémie et d'une kaliurèse élevée reflète un hyperaldostéronisme, sans qu'on puisse affirmer sa nature primitive ou secondaire.

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée peut révéler une fois sur deux une diminution de la tolérance glucidique ; celle-ci est due à l'hypokaliémie qui freine la sécrétion d'insuline.

b) Examens hormonaux

La constatation d'une hypokaliémie, même discrète ($< 3,7$ mmol/l) et intermittente, au cours d'une hypertension, doit faire pratiquer un dosage d'aldostérone et d'activité rénine plasmatique. Ces dosages doivent être effectués dans des conditions correctes : arrêt de tout traitement antihypertenseur depuis au moins 15 jours, d'anti-aldostérone depuis deux mois, régime sodé contrôlé (le plus souvent 100 à 120 mmol Na^+ /jour), conditions de posture bien définies (en position couchée puis debout), horaire des prélèvements respecté (8 à 9 h du matin), absence de prise de réglisse.

■ **L'aldostérone plasmatique** en position couchée est élevée, ainsi que l'aldostérone et la tétrahydroaldostérone urinaires.

■ **L'activité rénine plasmatique** est abaissée en position couchée ; elle est encore stimulable par une déplétion volémique induite par un régime désodé ou les diurétiques.

Au terme de ces examens, le diagnostic d'hyperaldostéronisme peut être affirmé. Peut-on préciser s'il s'agit d'un adénome ou d'une hyperplasie surrénale bilatérale ?

– **En faveur de l'adénome**, on note sa plus grande fréquence, le fait que l'hyperminéralocorticisme soit plus intense, la kaliémie plus basse, la natrémie plus élevée, l'aldostéronémie plus élevée, l'activité rénine plasmatique plus basse en position couchée et debout.

– **L'hyperplasie bilatérale** atteint les deux sexes à un âge plus élevé.

– En fait, ce sont surtout les dosages d'aldostérone plasmatique lors d'épreuves dynamiques et les procédés de visualisation qui permettront de trancher. Pour les tests dynamiques, on fait appel à la charge sodée (perfusion i.v. de 2 litres de solution physiologique en 2 heures) lorsque la condition cardio-vasculaire le permet et à la modification du taux d'aldostérone plasmatique au bout de 4 heures d'orthostatisme.

On observe :

■ **Dans l'adénome de Conn**

– Une aldostérone plasmatique non freinable par la charge en sel, restant supérieure à 13 ng/100 ml.

– Une diminution du taux d'aldostérone plasmatique après 4 heures d'orthostatisme, par rapport à la valeur mesurée en position couchée à 8 h du matin.

■ **Dans l'hyperplasie bilatérale des surrénales**

– Un freinage de l'aldostérone plasmatique lors de la perfusion salée, le taux descendant à moins de 10 ng/100 ml.

– Une élévation du taux d'aldostérone plasmatique en position debout par rapport à la valeur mesurée en position couchée.

Ces réponses s'expliquent par la persistance d'une régulation par l'ACTH pour l'adénome et la dépendance du système rénine-angiotensine pour l'hyperplasie bilatérale des surrénales.

**3° Éliminer les principales causes
d'une hypertension artérielle avec hypokaliémie**

■ **L'hypertension par hyperminéralocorticisme factice.** L'absorption en quantités excessives de réglisse, l'usage d'un spray nasal contenant de la 6 α fluoroprednisolone pour traiter une rhinite allergique peuvent engendrer des manifestations cliniques et biologiques identiques au syndrome de Conn. L'interrogatoire doit donc toujours s'enquérir de cette éventualité, d'autant que l'arrêt de ces traitements entraîne la disparition rapide des symptômes.

L'aldostérone est ici effondrée, non stimulable.

■ **L'hypertension artérielle maligne** se définit par la découverte d'un œdème papillaire (stade IV) lors de l'examen du fond d'œil. L'évolution, en l'absence de traitement efficace, serait rapidement mortelle. De telles hypertension s'accompagnent toujours d'un hyperaldostéronisme secondaire et d'une élévation de l'activité rénine plasmatique.

■ **L'hypertension réno-vasculaire.** Une sténose uni ou bilatérale des artères rénales entraîne une hypertension avec hyperaldostéronisme secondaire généralement marqué et élévation de l'activité rénine plasmatique. Ce dernier peut provoquer des signes cliniques et biologiques voisins du syndrome de Conn. Il est donc important d'éliminer ce diagnostic par les explorations habituelles : urographie intraveineuse et éventuellement artériographie rénale.

En revanche, au cours des hyperaldostéronismes secondaires, cette activité rénine plasmatique est franchement élevée.

4° Localiser l'anomalie cortico-surrénalienne

L'adénome étant souvent de petite taille (diamètre inférieur à 3 cm), son siège parfois profond, sa mise en évidence demeure difficile malgré les progrès réalisés dans ce domaine. Parmi les différentes méthodes trois demeurent utilisables.

– La phlébographie surrénalienne visualise les adénomes marginaux de plus de 7 mm de diamètre et les adénomes intraglandulaires de plus de 15 mm de diamètre. Elle peut être couplée éventuellement aux dosages étagés de l'aldostérone dans les veines surrénales. Elle a les inconvénients d'un cathétérisme profond.

– La scintigraphie à l'iodocholestérol marqué à l'I131 sous dexaméthasone a une assez bonne valeur car l'adénome fixe de façon plus intense que le reste du parenchyme.

– La tomodensitométrie a l'avantage de ne pas être traumatisante, d'être rapide, elle peut être proposée comme première exploration. Si elle montre l'adénome, les autres explorations sont inutiles dans ce cas. La distinction entre adénome et hyperplasie demeure difficile.

Au terme de l'enquête biologique dynamique et des examens de visualisation, on peut résumer sur le tableau suivant les critères proposés pour le diagnostic étiologique de l'hyperaldostéronisme primaire :

Tableau XLIII. – Éléments du diagnostic étiologique de l'hyperaldostéronisme primaire

	Adénome	Hyperplasie bilatérale
<i>Degré de sévérité des anomalies biologiques</i>	Très marqué	Moins marqué
<i>Rythme circadien de l'aldostérone plasmatique</i>	Conservé	Aboli
<i>Réponse à l'orthostatisme</i>	Inversée ↘	Présente ↗
<i>Freinage par la charge sodée</i>	Absent	Présent
<i>Stimulation par l'ATCH</i>	Présente	Absente ou réduite
<i>Cathétérisme veineux sélectif avec dosage d'aldostérone</i>	Latéralisation	Pas de latéralisation
<i>Scintigraphie Scanner</i>	Nodule unilatéral	Aspect symétrique

III. – TRAITEMENT

Le traitement de l'hyperaldostéronisme primaire peut être médical ou chirurgical.

■ **Traitement médical**

La spironolactone (*Aldactone* ^(R)) à la dose de 3 à 5 mg/kg est capable de corriger complètement les anomalies hydroélectrolytiques dues à l'hyperaldostéronisme. Elle normalise la T.A. abaissant le débit cardiaque.

Une déplétion sodée induite par la spironolactone peut stimuler la sécrétion de rénine, créant ainsi un hyperaldostéronisme secondaire.

Un traitement prolongé à forte dose peut entraîner des troubles sexuels : impuissance et gynécomastie chez l'homme, troubles menstruels chez la femme. Ces troubles sont réversibles après arrêt de ce traitement.

Un traitement médical chronique est indiqué chez les patients qui refusent la chirurgie ou chez lesquels le risque opératoire est trop grand.

■ *Traitement chirurgical*

Le recours à la chirurgie consiste en cas d'adénome en une surrénalectomie unilatérale. Les résultats sont bons : dans 2/3 des cas la situation est normalisée, dans 1/3 des cas un traitement médical antihypertenseur est nécessaire.

Il existe un bon parallélisme entre la réponse au traitement chirurgical et l'abaissement tensionnel obtenu sous spironolactone.

Le traitement chirurgical est déconseillé dans l'hyperplasie des surrénales car un grand nombre de sujets demeurent hypertendus et tous les malades deviennent des insuffisants surrénaliens qu'il faudra substituer à vie.

IV. – FORME CLINIQUE

Il faut individualiser dans l'hyperaldostéronisme primaire, la forme familiale d'hyperaldostéronisme freinable par le dexaméthasone sans bloc enzymatique. Il s'agit d'une affection autosomique dominante découverte le plus souvent dans l'enfance devant une hypertension artérielle modérée avec hypokaliémie ; l'activité rénine plasmatique effondrée contraste avec un discret hyperaldostéronisme, supprimé en 24 heures par la prise de 1 mg de dexaméthasone ; un traitement gluco-corticoïde à faibles doses ramène la pression artérielle à la normale en une quinzaine de jours chez l'enfant ; les résultats sont plus variables chez l'adulte. Il n'existe ici aucun bloc enzymatique surrénalien en particulier en 11 β hydroxylase : le désoxycortisol est à un taux normal de même que la désoxycorticostérone et la DHA. Cette affection est attribuée à une sensibilité exagérée des récepteurs de la zone glomérulée à l'ACTH sans aucune prédisposition de groupe HLA.

III. – HYPERCORTICISME ANDROGÉNIQUE PAR DÉFICIT ENZYMATIQUE

Un déficit enzymatique peut réaliser un syndrome d'hypercorticisme androgénique avec virilisation chez l'enfant.

L'hyperplasie surrénale congénitale est une des plus fréquentes endocrinopathies de l'enfant. Elle est estimée par Prader à 1 sur 5 000 naissances, c'est-à-dire 160 cas théoriques par an en France.

La transmission est autosomique, récessive ; elle ne se manifeste donc que chez les homozygotes avec une nette prédominance pour le sexe féminin (4 filles pour 1 garçon).

I. – PHYSIOPATHOLOGIE

L'hyperplasie surrénale congénitale est due à la stimulation corticosurrénale au long cours sous l'influence de l'ACTH hypophysaire.

Il existe, en effet, un défreinage hypophysaire d'ACTH par manque de cortisol dû à un blocage dans la chaîne de synthèse.

■ **On distingue plusieurs types d'anomalies** suivant le niveau du blocage et son importance, mais les conséquences sont toujours les mêmes : un déficit en cortisol et une hyperproduction des métabolites précurseurs en amont du blocage avec augmentation de leur taux d'élimination urinaire.

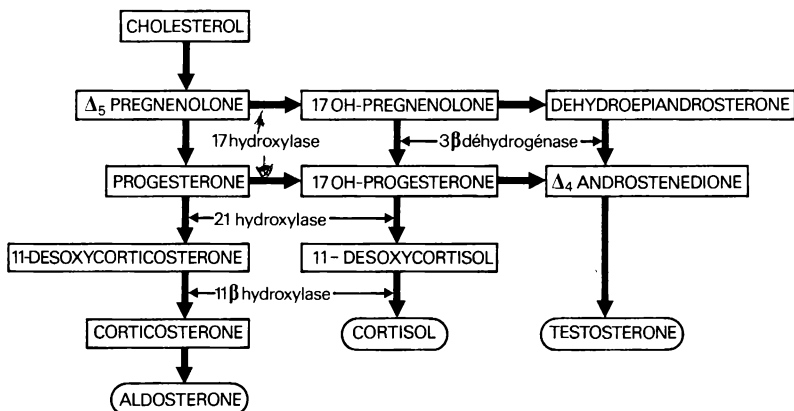


FIG.76. – Biosynthèse des hormones corticosurrénales.

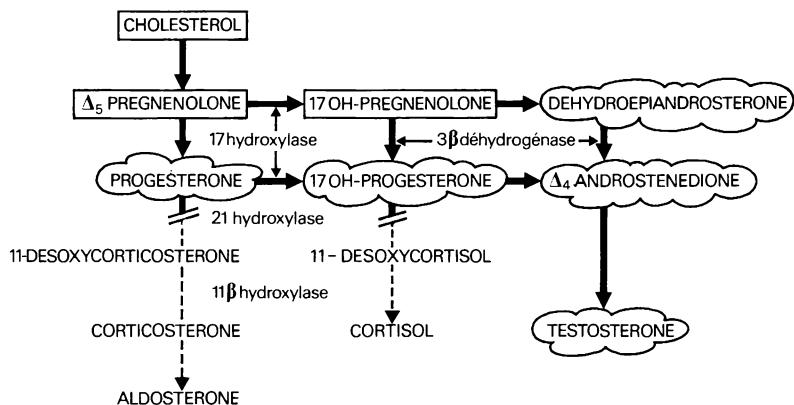


FIG.77. – Bloc de la 21 – hydroxylase

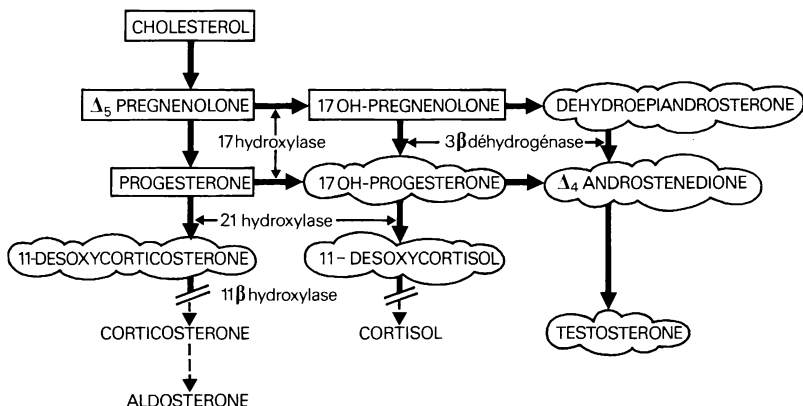


FIG.78. - Bloc de la 11 - hydroxylase

Les déficits enzymatiques sont classés de la façon suivante :

- *Le déficit en 21-hydroxylase* a pour conséquence un déficit en cortisol et en ses catabolites, une accumulation de progestérone, de 17-OH-progesterone plasmatique ainsi qu'une augmentation du prégnanetriol urinaire qui est leur catabolite le plus important.

Dans la forme partielle (fig. 76), il n'y a pas de déficit en minéralocorticoïdes.

Dans la forme complète, la chaîne de synthèse des minéralocorticoïdes est également bloquée, d'où l'existence d'un syndrome de perte de sel, conséquence de l'hypoaldostéronisme (fig. 77).

- *Le déficit en 11-β-hydroxylase*, plus rare, a les mêmes conséquences que le déficit précédent mais le taux du désoxycortisol plasmatique et de ses métabolites urinaires est augmenté (fig. 78).

- *Le déficit en 17-hydroxylase* : il n'existe pas de syndrome androgénique car cette chaîne de synthèse est également coupée.

- *Le déficit en 3-β-OH-déshydrogénase* : l'hyperandrogénie ne se manifeste pas dans ce cas, et il existe un déficit en gluco et minéralocorticoïdes et une accumulation de Δ4-pregnenolone.

II. - DÉFICIT EN 21-HYDROXYLASE

Le déficit de la 21-hydroxylase est responsable à lui seul de 90 % des hyperplasies surrénales congénitales chez l'enfant.

A. - A LA NAISSANCE

- **Le syndrome de perte de sel** réalise au maximum le syndrome de Debré-Fibiger, véritable toxicose du nourrisson avec déshydratation aiguë, diarrhée, vomissements et collapsus cardio-vasculaire.

- **Le syndrome de virilisation** apparaît dès la vie embryonnaire et persiste en l'absence de traitement. On distingue avec Prader, 5 stades de ce syndrome de virilisation chez la fillette (pseudo-hermaphrodisme féminin) selon la gravité du déficit enzymatique :

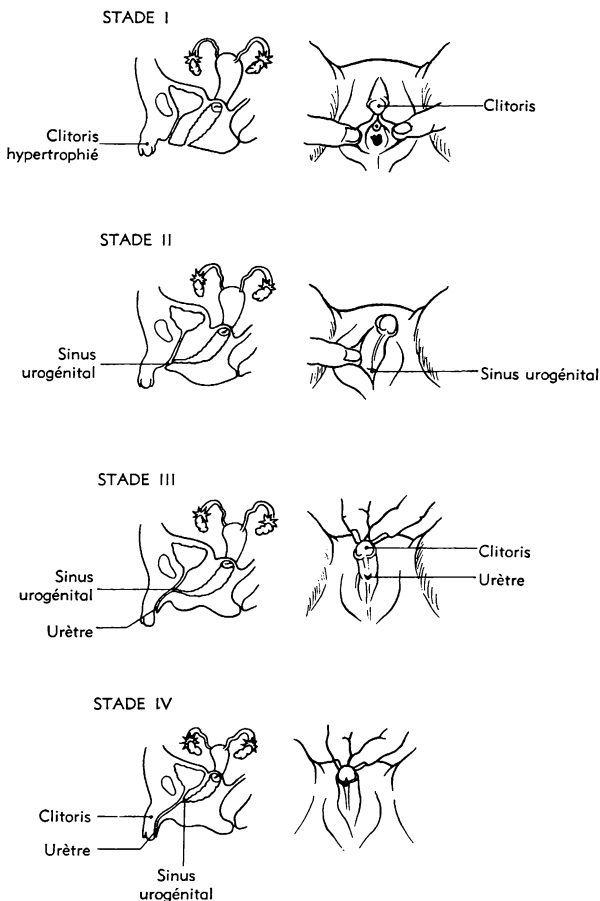


FIG. 79. – Stades de virilisation chez la fille au cours de l'hyperplasie surrénale congénitale (d'après Prader).

– *Type I* : simple hypertrophie clitoridienne avec deux orifices (urinaire et vaginal) bien individualisés. Les grandes lèvres sont normales.

– *Type II* (plus fréquent) : hypertrophie clitoridienne plus importante. Modification des orifices urétral et vaginal qui restent séparés mais s'ouvrent dans un vestibule unique.

– *Type III* : gros clitoris, ressemblant à un pénis de petite taille. Sinus urogénital au fond duquel existe encore un orifice urinaire et un orifice vaginal. Grandes lèvres séparées mais pseudo-scrotales ; d'où la confusion possible dès ce stade avec un garçon.

– *Type IV* : aspect de pénis hypospade avec prépuce dorsal et orifice situé à la base. Les grandes lèvres scrotales sont encore séparées.

– *Type V* : virilisation complète. Pénis avec prépuce circonférentiel, grandes lèvres soudées mais le scrotum est vide. Il est important de faire le diagnostic à la naissance par un examen rigoureux des organes génitaux avant de déclarer le sexe de l'enfant.

B. – DANS L'ENFANCE

Dans le cas où le diagnostic n'a pas été évident à la naissance, et donc sans traitement, l'évolution spontanée se déroule en plusieurs étapes :

1° *Signes cliniques*

a) *Chez la fille*

■ *De la naissance jusqu'à la période pubertaire.* C'est la période d'une virilisation active permanente :

– Développement statural précoce avec maturation osseuse rapide qui répond à la formule suivante : âge osseux $\geq$ âge statural $\geq$ âge chronologique. Mais la soudure des cartilages de conjugaison est précoce, elle est responsable d'une petite taille définitive confinant au nanisme.

– Morphologie androïde avec développement des masses musculaires et augmentation du diamètre biacromial, ainsi que l'apparition d'une acné et une pilosité androïde. Ces filles, à l'intelligence normale, ont finalement une morphologie disgracieuse, ce qui pose des problèmes psychologiques majeurs.

■ *De la période présumée de la puberté à l'âge adulte :*

– Il y a absence de puberté : pas de développement des seins ni d'apparition des règles.

– Nanisme par arrêt de croissance.



FIG. 80. – *Hypercorticisme androgénique.*

b) Chez le garçon

A la naissance, le diagnostic est plus difficile en dehors du syndrome de perte de sel. Il est évoqué parfois sur une pigmentation particulière des organes génitaux externes.

– La virilisation est responsable d'une « pseudo-puberté », précoce avec apparition dès la seconde enfance d'une pilosité pubienne, augmentation du volume de la verge contrastant avec de petits testicules. Il existe donc une absence de puberté vraie et un nanisme.

2° Signes biologiques

Les dosages hormonaux urinaires mettent en évidence les principaux caractères du déficit en 21 hydroxylase.



FIG. 81. – Virilisation du clitoris au cours d'une hyperplasie surrénale congénitale.

– Le taux des 17-cétostéroïdes est élevé : dépasse 1 mg chez le nourrisson, atteint et souvent dépasse 10 mg/24 h chez l'enfant.

– Le pregnanetriol, métabolite de la 17 OH progestérone, dépasse le plus souvent 2 mg/24 h.

– Le taux des 17 OH-corticoïdes est généralement normal, parfois abaissé.

Ces dosages ont l'inconvénient de nécessiter un recueil d'urines de 24 h, fournissent parfois des résultats d'interprétation difficile.

Les dosages hormonaux plasmatiques leur sont préférés car ils sont plus précis.

L'augmentation de la 17 OH progestérone est le signe constant, avec un taux supérieur à 100 ng/ml.

Le désoxycortisol et le cortisol sont abaissés.

La déhydroépiandrostérone, l'androstenedione, la testostérone sont très supérieures à la normale.

L'ACTH plasmatique est le plus souvent élevée.

■ **Le syndrome de perte de sel du nouveau-né** doit être traité d'urgence. L'ionogramme sanguin et urinaire qui révèle l'hyponatémie avec hypernatrurie, l'hyperkaliémie, et le dosage de la 17 OH progestérone permettront un diagnostic rapide.

■ **Dans les formes à révélation tardive**, les anomalies sont parfois modérées à l'état basal. L'épreuve de stimulation par le Synacthène immédiat permettra de constater l'élévation du rapport 17 OH progestérone/désoxycortisol plasmatique, caractéristique du déficit en 21 hydroxylase.

III. - DÉFICIT EN 11 β HYDROXYLASE

Le déficit en 11 β hydroxylase est plus rare (5 p. 100 des cas). Le diagnostic est fait chez des filles virilisées, alors que l'anomalie demeure plus souvent méconnue chez le garçon.

Les signes d'hyperandrogénie sont parfois moins sévères que dans le cas précédent, et de révélation plus tardive.

L'hypertension artérielle, liée à l'excès de désoxycortisol et surtout de désoxycorticostérone, ne se manifeste qu'à l'adolescence ou à l'âge adulte. Elle est en général modérée, disparaît sous traitement cortisonique.

Les dosages hormonaux urinaires révèlent un taux élevé des 17 cétostéroïdes, et des 17 OH corticoïdes car ceux-ci correspondent à l'élimination du désoxycortisol et de la désoxycorticostérone et de leurs métabolites. Le taux du cortisol libre urinaire et le taux d'aldostérone sont abaissés.

Les dosages hormonaux plasmatiques révèlent l'augmentation des androgènes (DHA et $\Delta 4$ androstènedione), un taux de désoxycortisol et de désoxycorticostérone élevé, alors que celui du cortisol est diminué.

Dans les formes incomplètes la stimulation par le Synacthène immédiat permet d'objectiver l'élévation du rapport désoxycortisol/cortisol plasmatique.

IV. - FORMES PLUS RARES D'HYPERPLASIE SURRÉNALE CONGÉNITALE

- **1^{er} type** : bloc de la 20-22-desmolase. Décrit par Prader et Gurtner ce bloc enzymatique haut situé empêche la conversion du cholestérol en prégnénolone. Il en résulte que les 3 lignées hormonales sont bloquées avec en plus une hyperplasie lipidique des surrénales.

Les quelques observations publiées concernent des enfants morts à la naissance ou très jeunes avec un syndrome de perte de sel aigu et irréversible. De plus, ce déficit enzymatique est toujours double : dans les surrénales et dans les testicules d'où la « féminisation » du garçon à la naissance.

- **2^e type** : bloc de la 3- β -ol-déshydrogénase (Bongiovanni). Ce bloc est lui aussi précoce, à la fois surrénalien et testiculaire. Le syndrome de perte

de sel est sévère et la plupart des enfants atteints meurent en bas âge d'insuffisance surrénale aiguë.

On a décrit quelques observations de blocs partiels qui ont entraîné une féminisation du garçon. Le stigmate biologique le plus important est l'accumulation de la déhydroépiandrostérone.

– **3^e type** : bloc de la 17-hydroxylase (Biglieri) qui réalise un déficit complet de la voie des glucocorticoïdes et des androgènes, alors que la voie des minéralocorticoïdes est intacte, ce qui entraîne une HTA, hypokaliémie et hyporéninémie :

- chez la fille : absence des règles à la puberté,
- chez le garçon : pseudo-hermaphrodisme masculin, c'est-à-dire féminisation des organes génitaux.

V. – TRAITEMENT

Le traitement est basé sur le remplacement des hormones manquantes c'est-à-dire cortisol dans les formes virilisantes simples et l'adjonction de minéralocorticoïdes dans les formes avec perte de sel. Bien entendu, ce traitement devra être poursuivi à vie.

1^o Traitement des formes virilisantes simples

■ **Dans l'enfance** ; chez le garçon la prescription du traitement substitutif ne pose pas de problèmes. En revanche, chez la petite fille virilisée il est capital de savoir si on peut la féminiser sans risque. En effet, le sexe « psychologique » est fixé vers 1 1/2 ans, et il serait dangereux plus tard de féminiser une fille ayant l'aspect d'un garçon et élevée comme telle. Le traitement normalise en effet tous les troubles cliniques et biologiques. Il consiste en l'administration d'hydrocortisone à la dose de 10 à 25 mg/j suivant l'importance du déficit fractionnée en 2 ou 3 prises.

Tout surdosage entraînerait un ralentissement voire un arrêt de la croissance.

Les dosages hormonaux urinaires constituent un bon moyen de surveillance du traitement. Les taux de 17-cétostéroïdes et de pregnanetriol doivent être maintenus à la limite supérieure de la normale.

Plus tard peuvent se poser des problèmes de chirurgie plastique (réparation d'un clitoris hypertrophié par exemple).

■ **Dans les blocs enzymatiques à révélation tardive** (à la puberté ou à l'âge adulte, l'hydrocortisone peut pratiquement toujours être remplacée par de la dexaméthasone à doses modérées (0,5 à 1 mg/j).

2^o Traitement des formes avec perte de sel

Dans ces cas qui constituent une première urgence, il est toujours nécessaire d'ajouter un minéralocorticoïde pour pallier l'insuffisance de ces hormones.

Dans les formes aiguës, il est nécessaire de recourir à une forme injectable par voie I.M. (désoxycortone sous forme de *Syn cortyl* à la dose de 1 mg/kg).

Le traitement d'entretien consiste à administrer per os de la 9- α -fluorohydrocortisone à la dose de 25 à 50 $\mu\text{g/j}$.

Les hyperplasies surrénales avec perte de sel sont en fait de véritables insuffisances surrénales qui doivent être traitées comme telles.

C. – SYNDROMES D'HYPOFONCTIONNEMENT

C'est un syndrome relativement rare, défini par une carence primitive ou secondaire en hormones corticosurrénales. Toutes les formes sont susceptibles d'aboutir à une décompensation aiguë si elles ne sont pas dépistées et traitées suffisamment tôt.

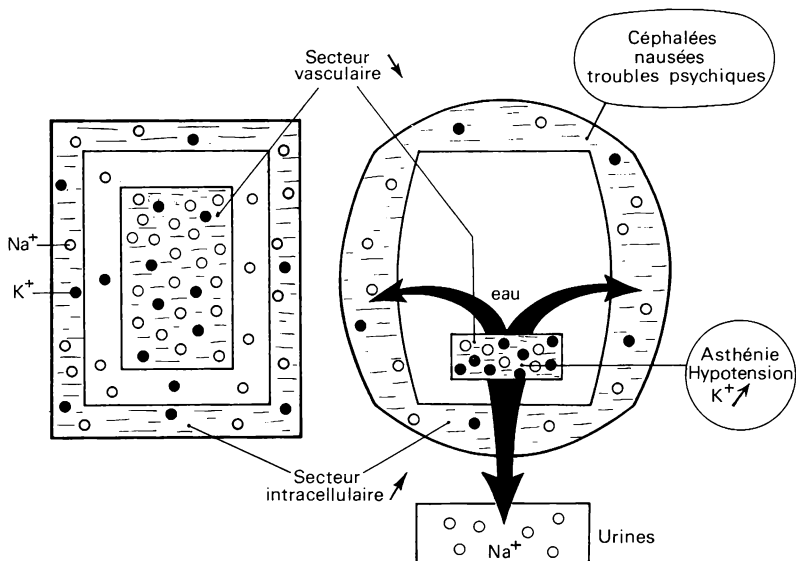


FIG. 82. – Conséquences du déficit en minéralocorticoïdes au cours de l'insuffisance surrénale.

I. – INSUFFISANCE SURRÉNALE LENTE

I. – ÉTIOLOGIE

Les insuffisances progressives les plus fréquentes sont liées à des causes bien connues :

- la cause habituelle est la tuberculose des surrénales ;

- la rétraction corticale ou atrophie primitive des surrénales est très fréquente aux États-Unis, on incrimine l'existence d'anticorps anti-surrénaux;
- l'hémochromatose peut être en cause ;
- les envahissements des surrénales par des métastases cancéreuses ou des cellules leucémiques ont été signalés aussi ;
- la maladie amyloïde est exceptionnelle.

II. – PHYSIOPATHOLOGIE

Les troubles sont sous la dépendance du triple déficit en minéralocorticoïdes, glucocorticoïdes et accessoirement androgènes.

– *Le déficit en minéralocorticoïdes* provoque une fuite massive du sodium dans les urines. Il s'ensuit une baisse de la pression osmotique dans le compartiment vasculaire (avec tendance au collapsus) et un transfert de l'eau vers le secteur intracellulaire plus concentré (d'où troubles nerveux par œdème cérébral et nausées). De plus, K^+ est échangé avec Na^+ : il y a hyperkaliémie (fig. 82).

– *Le déficit en glucocorticoïdes* entraîne une baisse massive des réserves glycogéniques du foie, donc du glucose mobilisable, d'où hypoglycémie. De plus, le glycogène musculaire s'épuise également entraînant une fatigabilité majeure.

– *Le déficit en androgènes* s'exprime de façon moins brutale, mais concourt certainement à l'asthénie globale de ces malades.

III. – SIGNES CLINIQUES

■ **Le tableau clinique est dominé par cinq signes majeurs** : l'asthénie, l'amaigrissement, les troubles digestifs, la mélanodermie et l'hypotension artérielle.

– **L'asthénie** est le signe le plus inquiétant et amène souvent les patients à consulter ; c'est une asthénie globale : physique, psychique, et génitale.

Il existe en effet une fatigabilité physique après le lever qui augmente au cours de la journée. Progressivement, la marche devient impossible, le sujet reste confiné au lit, ne s'alimentant plus, parlant à peine. L'asthénie psychique est responsable du ralentissement intellectuel avec un fond d'apathie, interrompu par des épisodes d'irritabilité et d'agressivité, contrastant avec des périodes dépressives. Enfin, il existe une impuissance ou une frigidité liés à cette asthénie extrême.

– **L'amaigrissement** est constant, progressif de telle sorte que le malade ne s'en alarme pas toujours. Il s'y ajoute parfois une déshydratation.

– **La mélanodermie** réalise une pigmentation cutanéomuqueuse, si caractéristique qu'elle impose à elle seule le diagnostic. Elle est diffuse et de teinte bronzée (d'où le nom de « maladie bronzée » donné à l'insuffisance surrénale lente).

Elle prédomine sur les parties découvertes : visage, mains, sur les zones normalement pigmentées, comme le hâle solaire, ainsi qu'*au niveau des zones de frottement* (face postérieure des avant-bras, ceinture, genoux, bretelle de soutien-gorge) et *au niveau des cicatrices*.

Elle est particulière au niveau de la main où les plis de flexion sont bruns, voire noirs. Les ongles sont striés foncés.

Les mamelons sont hyperpigmentés et apparaissent comme encrassés.

Enfin, les taches ardoisées des muqueuses sont inconstantes mais leur valeur est considérable. Il faut les rechercher à la face interne des joues, sur les gencives, ou sur le plancher buccal, sous bon éclairage.

– **Les troubles digestifs** se résument à l'anorexie et la constipation. L'apparition de nausées, de vomissements, de diarrhée, de douleurs abdominales doit faire redouter une décompensation aiguë.

– **L'hypotension artérielle** rend compte de la faiblesse du pouls ; elle s'accroît en orthostatisme. Une hypotension franche doit elle aussi faire craindre une décompensation aiguë.

■ **Les autres signes cliniques :**

– *Les manifestations hypoglycémiques* sont fréquentes et doivent être distinguées de simples lipothymies et de vertiges en rapport avec la réduction du débit cardiaque et l'hypovolémie.

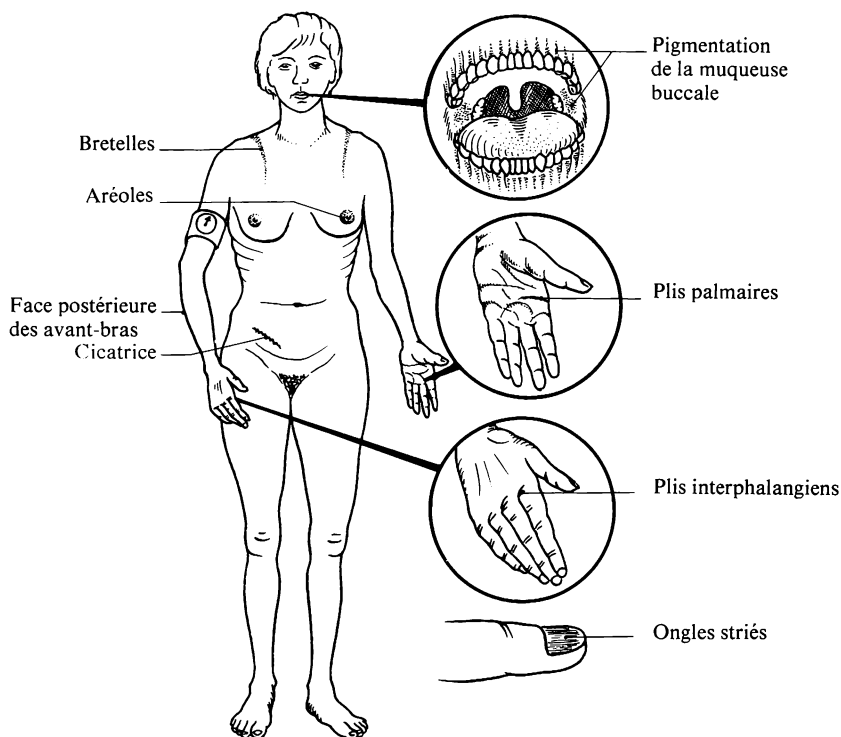


FIG. 83. – *Insuffisance surrénale lente.*

- *Les troubles musculaires* à type de crampes, contractures.
- *Les troubles génitaux* : les organes génitaux externes et internes sont normaux mais il existe parfois une dépilation qui peut être importante.
- *Les troubles sensoriels* : l'augmentation de la perception olfactive et auditive, ainsi qu'une exagération du goût en particulier pour les substances sapides, ont été signalées.

IV. - EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

- *La radiographie pulmonaire* montre un petit cœur « en goutte » caractéristique (fig. 84 a et b).
- *La radio de l'abdomen sans préparation* met parfois en évidence des calcifications des surrénales pathognomoniques d'une atteinte tuberculeuse de ces glandes.
- *L'E.C.G.* : est microvolté.
- *La NFS* montre :
 - une anémie presque constante, mais modérée, le plus souvent hypochrome, parfois masquée par une hémococoncentration ;
 - une leucopénie avec neutropénie et lymphocytose relative, mais ce qui est caractéristique c'est l'éosinophilie.

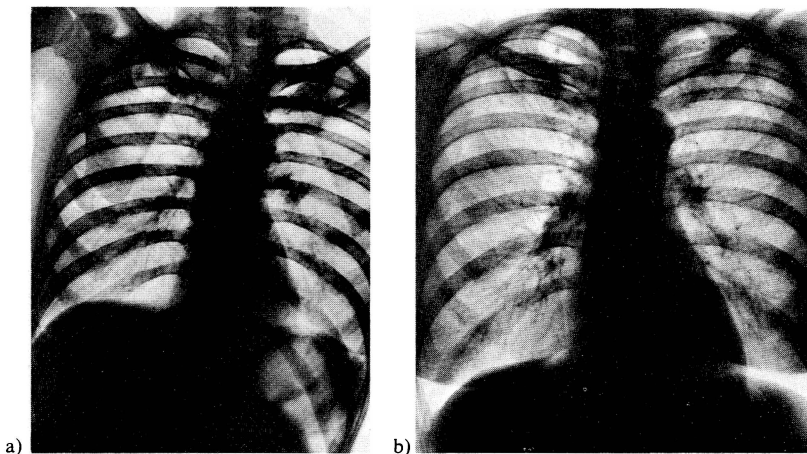


FIG. 84. - Silhouette cardiaque dans la maladie d'Addison

a) Avant le traitement.

b) Après le traitement.

- *La glycémie à jeun* est basse (0,6 - 0,65 g/l). La courbe d'hyperglycémie provoquée est plate.
- *Les ionogrammes sanguin et urinaire* objectivent la fuite sodée urinaire par l'hyponatrémie, l'hyperkaliémie, l'hypernatrurie et surtout par la baisse du rapport Na^+/K^+ sanguin et l'élévation du rapport Na^+/K^+ urinaire.

■ L'exploration hormonale proprement dite :

– **Le test de surcharge en eau** (de Robinson) met en évidence une opsiurie : le malade n'élimine en 4 heures que 50 à 60 % de l'eau ingérée (alors que le sujet normal élimine toute l'eau ingérée pendant cette période). La densité de tous les échantillons urinaires recueillis reste la même (> 1004) objectivant l'impossibilité de diluer ses urines du fait de la néphropathie fonctionnelle. Cette épreuve peu coûteuse et facile à réaliser est un reflet assez fidèle de l'insuffisance en glucocorticoïdes.

– **Les dosages hormonaux statiques** montrent la chute globale des sécrétions surrénaliennes dans le plasma et dans les urines.

– *Le cortisol plasmatique* dosé à 8 h du matin est effondré.

– *Les 17-OH-corticoïdes urinaires* sont abaissés ne dépassant pas 3 mg/24 h.

– *Les 17-cétostéroïdes* sont également effondrés < 5 mg/24 h chez l'homme et < 3 m/24 h chez la femme.

– *Les minéralocorticoïdes*, l'aldostérone et son métabolite urinaire la tétrahydroaldostérone sont bas aussi bien dans le sang que dans les urines.

– **Les tests dynamiques** sont surtout utiles devant une forme dissociée ou fruste de diagnostic difficile :

– *Le test au Synacthène ordinaire* portant sur le cortisol plasmatique montre que celui-ci est bas et ne s'élève pas après stimulation. Ce test peut être dangereux ; il ne doit être effectuée qu'en milieu hospitalier pour des formes frustes.

– L'injection de *Synacthène retard* montre l'absence d'élévation des taux urinaires des 24 h des 17-cétostéroïdes et 17-OH-corticostéroïdes.

– *Le taux d'ACTH plasmatique* est constamment élevé dans cette forme d'insuffisance surrénale primaire et périphérique.

– *Le test à la métopirone* doit également être fait en milieu hospitalier ; il révèle une absence de réponse.

V. – FORMES CLINIQUES

■ **Les formes symptomatiques** sont différentes selon la prédominance de tel ou tel signe. Certains addisoniens peuvent se présenter sous le masque d'une myasthénie, d'un syndrome dépressif, d'une hypotension orthostatique ou d'une hypoglycémie grave. On distingue surtout, du fait des problèmes qu'elles posent :

– **Les formes sévères** : à l'occasion d'un stress, d'un traumatisme, d'une infection ou en période de grande chaleur, il y a majoration de l'asthénie et de la mélanodermie, qui nécessite la majoration du traitement d'urgence.

– **Les formes frustes ou débutantes** sont latentes et très fréquentes. L'asthénie et la pigmentation s'installent progressivement et ces sujets supportent mieux l'hiver que l'été.

■ Les formes selon le terrain :

– **Chez l'enfant**, l'insuffisance surrénale lente est rare et la tuberculose est loin d'être la cause la plus fréquente. Elle est parfois associée à d'autres déficits endocriniens et liée parfois à l'existence d'anticorps.

– **Chez la femme enceinte**, l'insuffisance surrénale est grave pendant les 3 premiers mois, du fait de l'accroissement des besoins en hormones, des nausées, des vomissements qui tendent à déséquilibrer la maladie ; le travail et la délivrance constituent des agressions. Les deuxième et troisième trimestres sont bien supportés car le placenta sécrète des substances ayant une activité corticostéroïde.

– **Chez les sujets pigmentés naturellement**, la mélanodermie n'est plus interprétable et complique le diagnostic.

■ **Les formes associées à d'autres maladies endocriniennes :**

– **Le diabète sucré** : son association évoque une origine auto-immune. Le traitement de ces deux maladies coexistant est très difficile, car les cortisoniques aggravent le diabète et l'insuline est très dangereuse chez les addisoniens.

– **L'hypothyroïdie** réalise avec l'insuffisance surrénale le syndrome de Schmidt qui est souvent d'origine auto-immune.

– Enfin, on a mis en évidence l'association **maladie d'Addison et anémie de Biermer**, avec présence à taux élevés d'anticorps anti-surrénaux.

■ **Les formes dissociées** sont loin d'être exceptionnelles, caractérisées par le déficit d'une des lignées hormonales synthétisées par la surrénale.

– **L'insuffisance glucocorticoïde** pure est rare chez l'enfant, mais plus fréquente chez l'adulte. Cliniquement, rien ne les distingue des autres addisoniens, mais les dosages d'aldostérone sont normaux et le traitement substitutif provoque une élévation de la T.A. et des phénomènes d'intoxication par l'eau (arthralgies, myalgies).

– **L'hypoaldostérisme primaire isolé** est responsable chez l'enfant d'un tableau aigu avec collapsus. Chez l'adulte, il est plus exceptionnel et provoque des parésies, des paresthésies, une hypotension orthostatique, des troubles du rythme avec syndrome de Stokes-Adams. Les ionogrammes sont évocateurs : hyponatrémie avec hypernatrurie. Le taux des 17-OH-corticoïdes et des 17-cétostéroïdes est normal. La pathogénie de ce déficit est un bloc enzymatique surrénal portant sur la 18-hydroxylase ou la 18-déshydrogénase. Rarement, ce trouble est lié à un déficit primaire en rénine.

VI. – DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Deux diagnostics sont difficiles : celui d'une psychasthénie (asthénie du matin, disparaissant au cours de la journée) et celui d'une mélanodermie atypique chez un sujet asthénique. Il faut discuter :

– **L'hémochromatose** d'autant plus que l'atteinte surrénale est possible. L'élévation du taux du fer sérique et la saturation de la sidérophiline sont alors déterminants.

– **L'insuffisance rénale** avec perte de sel.

– **Certaines maladies digestives** avec diarrhée et hyponatrémie peuvent être pigmentées (iléite de Crohn, colite ulcéreuse).

– **Les autres pigmentations** s'accompagnent parfois de symptômes évocateurs : mélanose de Riehl, et les carences nutritionnelles graves (pellagre), l'argyrisme.

– Enfin, la **pigmentation ethnique** rend le diagnostic plus difficile.

VII. - DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

1° *Insuffisances surrénales primitives*

- **La tuberculose** a été la cause la plus importante des insuffisances surrénales organiques en Europe, mais elle tend à diminuer.

Il s'agit, en règle, de tuberculose ancienne ; on admet qu'il se déroule en moyenne 12 ans entre la phase initiale de la tuberculose et l'atteinte surrénale, d'où l'intérêt de l'enquête minutieuse à la recherche des antécédents de tuberculose pulmonaire, pleurale, ganglionnaire, urinaire et méningée, et de la recherche des calcifications surrénales à la radiographie de l'abdomen sans préparation.

- **La rétraction corticale** est devenue une cause fréquente de maladie d'Addison, même en Europe. Elle se caractérise par une atrophie des corticales épargnant la médullaire. Ce diagnostic peut être évoqué sur un certain nombre d'arguments :

- l'absence d'élément en faveur de l'origine tuberculeuse, la prédominance féminine, la présence durable d'anticorps antisurrénaux (anti-mitochondriaux et antimicrosomiaux), l'association à d'autres maladies autoimmunes dont les plus fréquentes sont l'insuffisance thyroïdienne par thyroïdite lymphocytaire chronique et l'insuffisance ovarienne se traduisant par une aménorrhée primaire ou secondaire sous forme d'une ménopause précoce ;

- l'association à un diabète insulino-dépendant pose un délicat problème thérapeutique ;

- l'insuffisance surrénale associée à une insuffisance parathyroïdienne et à une moniliase digestive et cutanée chronique réalise le syndrome de Whitaker ;

- le vitiligo parfois associé constitue un argument en faveur d'un mécanisme immunitaire ;

- l'association à une anémie de Biermer avec présence d'anticorps antimuqueuse gastrique et ou antifacteur intrinsèque n'est pas fortuite ;

- l'identification des groupes HLA apporte un argument supplémentaire. Le groupe HLA-B8 fortement corrélé à l'existence d'affections autoimmunes, l'est particulièrement à la maladie d'Addison par rétraction corticale.

- **Les insuffisances surrénales iatrogènes** après surrénalectomie bilatérale, après administration d'anticortisoliques de synthèse (Op'DDD, aminogluthéthimide), d'antimitotiques.

- **Chez l'enfant**, la rétraction corticale est la cause habituelle d'insuffisance surrénale, que celle-ci soit isolée ou associée à une insuffisance parathyroïdienne, qu'elle soit familiale ou sporadique.

L'association dans une même famille ou chez un même enfant d'une maladie d'Addison et d'une leucodystrophie de Schilder, est une affection héréditaire récessive, liée au chromosome X, n'atteignant que les garçons. Les signes d'insuffisance surrénale peuvent être dissociés, prédominant sur la sécrétion de glucocorticoïdes. Ils peuvent passer au second plan devant la gravité extrême du syndrome neurologique qui domine le pronostic.

- **Les surcharges surrénales** par le fer (hémochromatose), par le cuivre (maladie de Wilson), par la substance amyloïde (amylose).

- **Diverses étiologies :**
- *L'envahissement surrénal* par une tumeur métastatique, une leucémie.
- *Les insuffisances surrénales d'origine toxique* (traitement du pemphigus par le *Moranyl*), infectieuse (syphilis, blastomycose) sont très rares.

2° Insuffisances surrénales secondaires

Les insuffisances surrénales secondaires ou fonctionnelles sont dues à une carence en ACTH.

En clinique, ces insuffisances surrénales ont la particularité de ne pas s'accompagner de mélanodermie, parfois au contraire on constate une diminution de la pigmentation normale. Elles sont dissociées avec une atteinte moins marquée de la fonction minérale ; elles sont assez souvent associées à d'autres déficits portant sur l'axe gonadotrope ou thyroïdienne, ou somatotrope.

Les dosages hormonaux permettent de constater que l'abaissement de la cortisolémie ne s'accompagne pas d'une élévation de l'ACTH plasmatique, ce qui est très en faveur d'une dysrégulation hypothalamo-hypophysaire. Le test à la métopirone est négatif, mais la stimulation directe de la surrénale par le Synacthène immédiat est efficace.

Les causes de ces insuffisances surrénales secondaires peuvent être :

- une insuffisance hypophysaire (cf. p. 49)
- une corticothérapie prolongée.

L'administration au long cours de corticostéroïdes anti-inflammatoires peut mettre au repos l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Les signes cliniques d'insuffisance surrénale, asthénie, quelques troubles digestifs, sont masqués par les signes apparents d'hypercorticisme (visage érythrosique et arrondi).

Par contre, lors d'une agression (traumatisme, intoxication alimentaire, choc opératoire...), l'insuffisance surrénale peut se démasquer de façon dramatique.

Il est indispensable de toujours rechercher la notion de corticothérapie prolongée, même ancienne, avant toute intervention chirurgicale. En cas de doute sur la valeur fonctionnelle des surrénales, il est prudent de préparer ces sujets à l'intervention comme d'authentiques insuffisants surrénaux.

VIII. – TRAITEMENT

C'est le triomphe de l'hormonothérapie substitutive, à condition qu'elle soit mise en route, surveillée et adaptée correctement.

Le régime doit être normal ; toutefois, il faudra insister sur la nécessité de saler les aliments et de sucrer suffisamment.

■ **Les minéralocorticoïdes** sont le plus souvent nécessaires :

– *La 9- α -fluorohydrocortisone* par voie orale, dont le pouvoir minéralocorticoïde est 5 fois plus important que celui de l'acétate de désoxycortone. Un comprimé par jour (dosé à 50 μ g) suffit habituellement.

■ **Les glucocorticoïdes :**

- *Soit sous forme de cortisone* (1 à 1,5 comprimé à 25 mg par jour).
- *Soit sous forme d'hydrocortisone* (1,5 à 3 comprimés à 10 mg par jour).

a) La surveillance et l'adaptation du traitement

Les éléments de surveillance sont le poids, la pression artérielle et les ionogrammes sanguins et urinaires.

– *Le surdosage* se manifeste par un gain de poids trop rapide, une élévation de la T.A., des arthralgies, des crampes musculaires et une hypokaliémie. Il faut alors réduire les minéralocorticoïdes.

– *Le sous-dosage* se manifeste par la persistance de l'asthénie, de l'amaigrissement et de l'hypotension artérielle.

– *La phase d'équilibration* obtenue, il faudra l'adapter en fonction des circonstances particulières : agressions, infections, émotions, interventions chirurgicales, ... en doublant ou triplant les doses habituelles.

Dans tous les cas, le malade doit être muni d'une carte portant la mention du diagnostic et du traitement prescrit et de l'adresse de son médecin. Une surveillance correcte n'évite pas toujours les crises d'insuffisance surrénale aiguë et le malade doit aussi être éduqué afin d'en connaître les premiers symptômes.

b) Les cas particuliers

– *La femme enceinte* : une crise aiguë est à craindre, particulièrement au cours du 1^{er} trimestre, du travail et lors de l'accouchement. Les troubles digestifs peuvent obliger à recourir au traitement substitutif par voie parentérale.

II. – INSUFFISANCE SURRÉNALE AIGÜE

L'insuffisance surrénale aiguë est une urgence médicale dont le diagnostic est de difficulté variable suivant les données de l'anamnèse et le contexte clinique.

I. – PHYSIOPATHOLOGIE

Elle est très simple : il s'agit d'une perte aiguë de sel, d'une fuite de l'eau vers les cellules et l'extérieur et d'une hypoglycémie.

Les conséquences en sont : le collapsus, les troubles de la conscience avec coma rapide, les troubles digestifs.

II. – ÉTIOLOGIE DES INSUFFISANCES SURRÉNALES AIGÜES

Les causes sont multiples, et l'on distingue :

- les insuffisances surrénales aiguës survenant sur des surrénales pathologiques ;
- et les insuffisances surrénales aiguës survenant sur des surrénales saines.

1^o Insuffisances surrénales aiguës survenant sur des surrénales pathologiques

– *La poussée aiguë* au cours d'une insuffisance surrénale lente (maladie d'Addison) peut survenir à l'occasion d'un stress quelconque de la vie ; la

meilleure prévention contre ce risque est que le malade ait en permanence sur lui sa carte d'addisonien. Le diagnostic d'insuffisance surrénale aiguë peut être facile quand le sujet est un addisonien connu, mais il peut être extrêmement difficile quand cette insuffisance surrénale aiguë vient démasquer une insuffisance surrénale méconnue jusqu'alors.

– **L'insuffisance surrénale aiguë après intervention** sur les surrénales ou après traitement par les anticortisoliques de synthèse (op'DDD, aminogluthéimide).

– **Le syndrome de Debré-Fibiger** réalise une insuffisance surrénale souvent aiguë chez l'enfant (voir *Hyperplasie surrénale*, p. 329).

2° Insuffisances surrénales aiguës survenant sur des surrénales saines

– **Les insuffisances surrénales aiguës lésionnelles** sont relativement rares. Elles sont en rapport avec des hémorragies des surrénales et/ou des thromboses. Elles s'observent :

- *au cours d'un traitement anticoagulant surdosé* ou pas ;
- *au cours de la septicémie à méningocoques* ou purpura fulminans, le syndrome de Waterhouse-Friderichsen ;
- *à la suite d'un traumatisme* ;
- *lors d'une artériographie ou phlébographie surrénale* (thrombose + hémorragie des surrénales).

– **Les insuffisances surrénales aiguës fonctionnelles** sont plus fréquentes et se voient :

- *dans les maladies infectieuses sévères ou intoxications graves* où l'insuffisance surrénale aiguë ne s'accompagne pas d'hémorragie surrénale ;
- *au cours de l'évolution des insuffisances hypothalamo-hypophysaires, durant un traitement par les corticoïdes*, après interruption brutale de celui-ci, lors d'un choc opératoire, infectieux ou toxique.

III. – SIGNES CLINIQUES

Le diagnostic de l'insuffisance surrénale aiguë est clinique, car il ne faut pas attendre le résultat des examens du laboratoire pour instituer le traitement.

– **Dans la forme typique, complète**, l'ensemble des signes doit faire penser au diagnostic :

- *collapsus cardio-vasculaire*, avec une T.A. imprenable, un pouls rapide, faible, dépressible, la pression veineuse centrale est basse ;
- *troubles digestifs*, diarrhée, vomissements, douleurs abdominales le plus souvent très intenses, peuvent faire penser à une urgence chirurgicale, cependant il n'existe pas de signes physiques abdominaux ;
- *troubles neuropsychiques* avec asthénie intense, délire, convulsions, précèdent le coma ;
- *douleurs musculaires* à type de crampes, le plus souvent lombaires, pouvant faire errer le diagnostic ;
- *variations thermiques* : hypothermie ou hyperthermie à 41 °C (fièvre de type central par déshydratation extra-cellulaire).

– **Les formes dissociées** sont de diagnostic plus difficile : formes digestives, nerveuses, cardio-vasculaires ou mêmes formes médico-légales (mort subite).

IV. – SIGNES BIOLOGIQUES

Ils n'ont pas d'intérêt pratique dans cette ambiance d'extrême urgence, car il ne faut pas les attendre pour traiter. Toutefois, ils serviront à confirmer a posteriori le diagnostic :

- hyponatrémie, hypochlorémie, hyperkaliémie ;
- signes d'hémoconcentration : élévation de la protidémie, de l'hématocrite et de l'urée sanguine ;
- hypoglycémie variable dans son intensité ;
- enfin, la cortisolémie est effondrée.

En pratique, on effectue les prélèvements sanguins avant le début du traitement ; les résultats viendront confirmer le diagnostic.

V. – TRAITEMENT

Il est dominé par l'urgence.

– **Un certain nombre de mesures** sont formellement contre-indiquées dès qu'on suspecte une insuffisance surrénale aiguë :

- jamais d'opiacés ni de barbituriques,
- pas de mobilisation intempestive du malade pour des examens complémentaires du fait du risque de mort subite.

– **Le traitement comporte :**

– le transfert du malade de toute urgence à l'hôpital, mais le généraliste doit commencer le traitement cortisonique avant le transport, sans avoir la certitude du diagnostic, en sachant que le risque de ne pas commencer le traitement est plus important que celui de traiter. A ce stade, on administre :

- de l'hémisuccinate d'hydrocortisone 100 mg par voie i.v.
- de l'acétate de cortisone 100 mg par voie i.m.
- de l'acétate de désoxycortone (*Syn cortyl*®), 5 mg par voie i.m.
- et, si possible, une perfusion de 500 ml de soluté glucosé isotonique à 5 p. 100 avec 4 g de NaCl.

1° Base du traitement hospitalier

Le but est double :

- pallier le manque d'hormones,
- et rétablir la volémie.

■ **La compensation hormonale :**

– *La cortisone* reste l'hormone fondamentale (il ne faut pas utiliser de dérivés synthétiques), utilisée sous forme d'acétate de cortisone : 100 mg par voie i.m. toutes les 12 heures. L'hémisuccinate d'hydrocortisone est réservée aux premières heures du traitement, car son action est immédiate et brève (100 mg par voie i.v. à répéter toutes les 2 heures, pendant 6 heures).

– *La compensation en minéralocorticoïde* comporte l'administration d'acétate de désoxycortone (*Syncortyl*) à la dose de 5 mg par voie i.m. toutes les 12 heures.

■ **Le rétablissement de la volémie** comporte la perfusion de 2 à 3 l de soluté glucosé isotonique à 50 g/l auquel on ajoutera 4 g de NaCl par flacon de 500 ml (soit 15 à 20 g au total). La quantité de liquide à administrer est en moyenne de 5 à 6 l par 24 h à passer dans les 3 à 4 premières heures.

La surveillance clinique du pouls, de la T.A., de la température et de la diurèse ainsi que de la natrémie, de la natriurie et de la kaliémie permet d'adapter le traitement. Les signes cliniques et les anomalies biologiques disparaîtront en moins de 48 heures, ce qui permettra de réduire progressivement les doses d'hormone de 50 mg tous les 2 jours en moyenne pour la cortisone, tandis que le *Syncortyl* ne sera plus administré que tous les deux jours à la dose de 5 mg par voie i.m.

Vers le 5^e-6^e jour, on passera au traitement par voie buccale soit 50 mg d'hydrocortisone et 50 µg de 9-α-fluorohydrocortisone.

Ensuite, ce sera le traitement d'entretien d'une insuffisance surrénale lente.

2° Cas particuliers

– *Le syndrome de Debré-Fibiger* chez le nourrisson nécessite de faibles doses de cortisone mais de fortes doses de minéralocorticoïdes (jusqu'à 5 mg de *Syncortyl* par jour).

– *Dans les insuffisances surrénales aiguës d'origine hypothalamo-hypophysaire*, il faut se méfier des minéralocorticoïdes (risque d'œdèmes, d'HTA), car la fonction minérale est moins touchée.

– *Un collapsus sévère* doit être traité par remplissage vasculaire par du sang total et des vasopresseurs.

– *Les antibiotiques* sont utilisés lorsque la cause déclenchante de l'insuffisance surrénale aiguë est infectieuse.

LA MÉDULLOSURRÉNALE

I. – PHYSIOLOGIE DES CATÉCHOLAMINES

Sous le terme de *catécholamines*, on groupe les substances possédant une fonction amine et deux fonctions phénol.

Les catécholamines physiologiques : adrénaline, noradrénaline et dopamine sont les intermédiaires chimiques, les médiateurs, entre les terminaisons nerveuses et les cellules sensibles ou récepteurs périphériques situés dans les muscles lisses, les glandes et les divers organes tributaires du système sympathique.

Elles interviennent également au niveau des diverses structures du système nerveux central où elles jouent un rôle très important.

1° Biosynthèse des catécholamines

C'est Holtz qui, en 1947, démontra la présence de noradrénaline à la fois dans les fibres post-ganglionnaires sympathiques et dans la médullosurrénale :

- *Au niveau de la médullosurrénale*, on isole 80 à 90 % d'adrénaline.
- *Au niveau des terminaisons nerveuses sympathiques*, on trouve uniquement de la noradrénaline.

Les différentes étapes de la biosynthèse sont les suivantes :

- *Hydroxylation de la phénylalanine* en tyrosine sous l'influence de la phénylalanine hydroxylase.
- *Hydroxylation de la tyrosine* en dihydroxy-phénylalanine ou DOPA grâce à la tyrosine hydroxylase.
- *Décarboxylation de la DOPA* en dihydroxy-phényl-éthylamine ou dopamine sous l'influence de la dopadécarboxylase.
- *Hydroxylation de la dopamine* en noradrénaline par la dopamine β hydroxylase.

Quant à la transformation de la noradrénaline en adrénaline, elle s'effectue dans la médullosurrénale grâce à une méthyl-transférase.

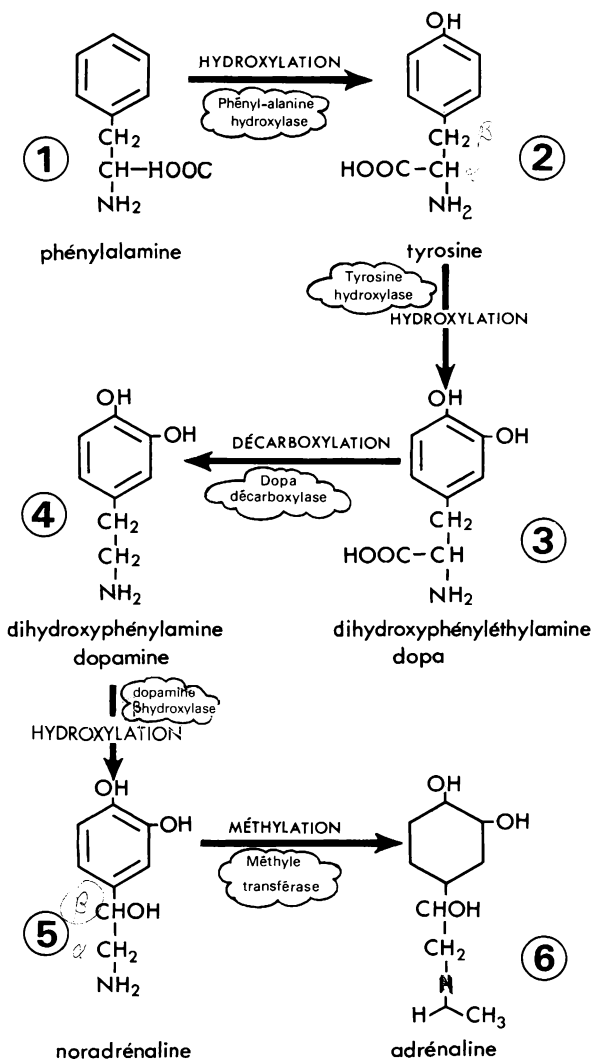


FIG. 85. – Biosynthèse des catécholamines.

2° Libération des catécholamines

■ Les étapes de la libération.

Si, schématiquement, l'excitation d'un nerf sympathique provoque à l'extrémité de la fibre post-ganglionnaire une libération de noradrénaline, en réalité de nombreuses étapes intermédiaires précèdent cette libération.

Les expériences de Burn et Rand (1959) ont conduit à admettre l'intervention d'un mécanisme cholinergique dans cette libération.

Selon ces auteurs :

- L'influx nerveux libérerait dans la fibre post-ganglionnaire de l'acétylcholine qui s'y trouve stockée dans des granules spécifiques.
- L'acétylcholine libérée rendrait la paroi de la fibre nerveuse sympathique post-ganglionnaire perméable à la rentrée de l'ion calcium extracellulaire.
- Le calcium qui pénètre alors dans le neurone agirait à son tour sur les granules de stockage de la noradrénaline qui serait libérée d'un complexe stable où elle est associée à une protéine et à l'ATP.
- Sous l'influence de la monoamine-oxydase qui se trouve également présente à l'intérieur du neurone, la noradrénaline serait transportée depuis les granules jusqu'à la sortie de la fibre post-ganglionnaire et elle pourrait alors stimuler les récepteurs adrénergiques périphériques.

■ **Le recaptage.** En réalité, seule une partie (environ 10 p. 100) de la noradrénaline est utilisée, lors de l'excitation des récepteurs et 90 p. 100 du médiateur chimique sont rapidement « recaptés » par la terminaison sympathique et vont se fixer à nouveau sur les granules de stockage où ils sont donc mis en réserve et peuvent être réutilisés lors d'une nouvelle excitation.

■ **Le catabolisme immédiat.** Les 10 p. 100 de l'amine utilisée sont catabolisés et éliminés sous forme de métabolites.

■ **La sécrétion basale.** Même en dehors de toute excitation nerveuse, il existe une adrénalinémie physiologique dont l'origine est surtout liée à l'activité de la médullosurrénale.

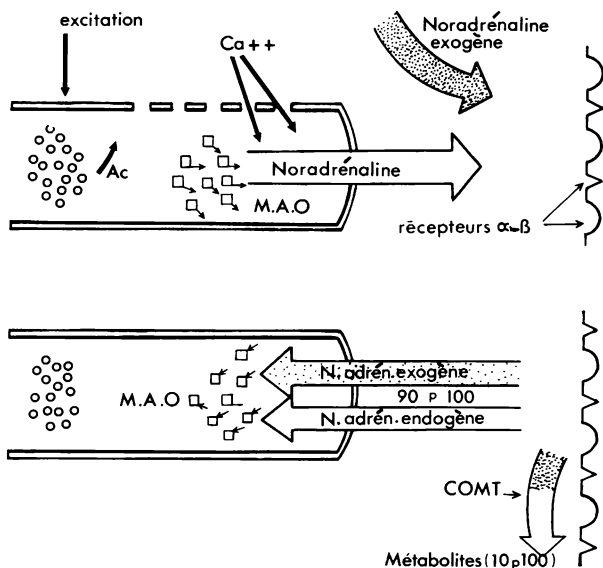


FIG. 86. - Libération et recaptage des catécholamines.

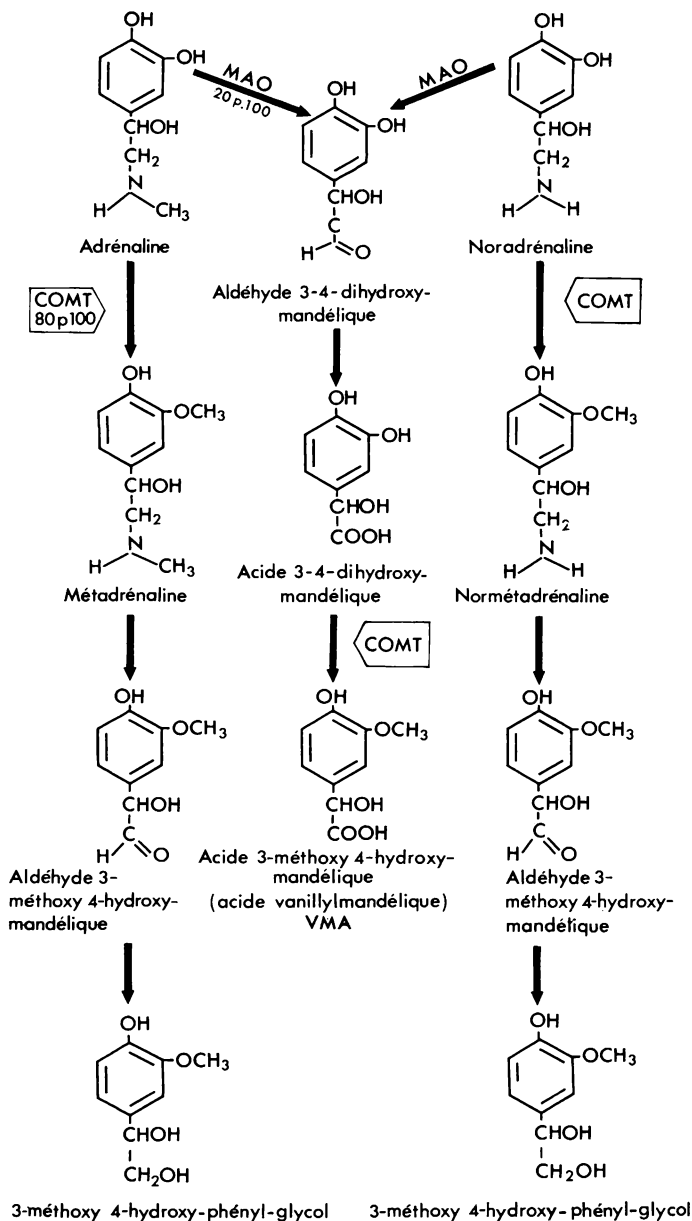


FIG. 87. - Catabolisme des catécholamines.

La valeur de cette sécrétion basale, dite encore de repos, varie selon les auteurs ; elle est évaluée en catécholamines totales à 0,02-0,04 $\mu\text{g/kg}$ et par minute, soit 2 à 3 mg par jour.

Bien entendu, ce débit peut augmenter considérablement et c'est ainsi que dans les états d'hypotension, dans les hémorragies, l'hypoglycémie, dans la lutte contre le froid, il peut atteindre 10 à 20 fois la valeur physiologique de base.

Les variations de la sécrétion médullosurrénale sont surtout sous la dépendance des nerfs splanchniques dont l'excitation entraîne une décharge d'adrénaline.

Il existe également un centre bulbaire adrénalino-sécréteur, situé dans la substance réticulée et dont l'excitation produit une décharge de catécholamines par les surrénales.

3° Transport sanguin

Dans le sang, les hormones surrénales sont transportées aux divers organes effecteurs, en partie sous une forme libre, dissoute dans le plasma, en partie sous une forme combinée aux protéines.

Cependant, les catécholamines du sang disparaissent rapidement. Elles peuvent être éliminées par les urines, soit stockées, mises en réserve dans les granules situées dans la médullosurrénale et dans le nerf sympathique, soit inactivées par dégradation chimique.

4° Catabolisme

La destruction des amines libérées, de même que celle des amines exogènes est sous la dépendance de deux enzymes principales :

- La *monoamine-oxydase (MAO)* que l'on trouve à l'intérieur des terminaisons nerveuses.
- La *catéchol-O-méthyl-transférase (COMT)* située à l'extérieur des récepteurs adrénergiques.

La monoamine-oxydase est responsable de la formation de l'acide 3-4-dihydroxymandélique, qui sous l'influence de la COMT, se transforme en acide vanilmandélique (VMA) qui sera éliminé préférentiellement dans les urines.

Par ailleurs, la COMT peut agir directement sur la noradrénaline et sur l'adrénaline pour donner la normétadrénaline et la métadrénaline, qui n'ont, semble-t-il, aucune activité et sont ensuite conjuguées puis éliminées.

5° Élimination

Les catécholamines sont éliminées essentiellement par la voie urinaire. Seule une très faible quantité des catécholamines circulantes est éliminée telle quelle, la majeure partie est excrétée sous forme de métabolites qui sont, surtout, l'acide vanilmandélique (VMA) et la 3-méthoxy-4-hydroxy-phénylglycol.

Si l'on considère que l'adrénaline est l'hormone essentielle de la médullosurrénale, tandis que la noradrénaline rend compte de l'activité

neuro-sympathique, on peut ainsi admettre que, dans les urines, l'adrénaline reflète l'activité sécrétoire de la médullosurrénale et la noradrénaline celle de l'activité neurosympathique.

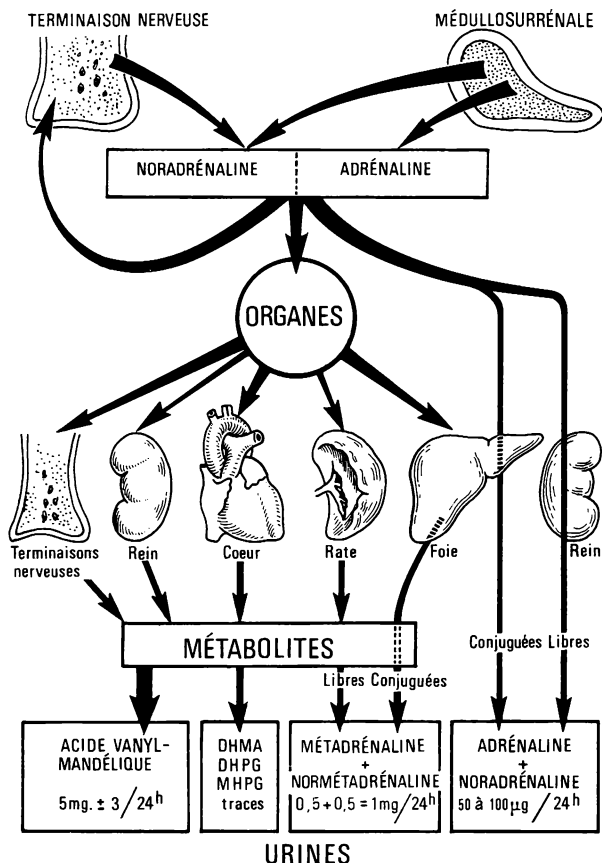


FIG. 88. – Élimination des catécholamines.

6° Mécanisme d'action : effets physiologiques

a) Notion de récepteurs

Les actions physiologiques ou pharmacodynamiques de l'adrénaline et des autres catécholamines ne peuvent s'effectuer sur les cellules effectrices que grâce à la présence de récepteurs. Cette hypothèse soulevée par Langley en 1905, précisée par Dale en 1906, fut reprise en 1948 par Ahlquist.

Les travaux de Sutherland sur le rôle de l'AMPc permirent de préciser le mécanisme de l'action des sympathomimétiques sur les récepteurs.

On admet qu'il existe quatre types de récepteurs aux catécholamines. Ceux-ci sont définis non par une structure spécifique mais par l'action d'agonistes et d'antagonistes :

Tableau XLIV – Récepteurs des catécholamines.

	α	β_1	β_2	Dopamine
Agonistes :				
- Noradrénaline	++++	++	+	
- Adrénaline	++++	+++	++++	
- Dopamine	++	+	+	
- Isoprotérénol	+	++++	+++++	+++
- Apomorphine				+
Antagonistes	Phentolamine Phénoxybenzamine	Propranolol Alprénolol Practolol Dichloroisoprotérénol	Propranolol Alprénolol Dichloroisoprotérénol Butoxamine	Halopéridol Phénothiazines Pimozide

■ **Les β -récepteurs** sont en nombre limité et on a pu en dénombrer par exemple 600 sur les érythrocytes de dinde (au moyen de propranolol radio-actif). De plus, ils peuvent être modifiés en nombre et en qualité lors de changements dans leur environnement physico-chimique.

Les β -récepteurs ont enfin des structures bien déterminées au sein des membranes cellulaires et peuvent coopérer entre eux.

■ **Les α -récepteurs** sont beaucoup moins connus, mais on leur accorde les mêmes caractéristiques qu'aux récepteurs β .

■ **Les récepteurs dopaminergiques** ont été mis en évidence dans les territoires rénaux, mésentériques et cérébraux où de faibles concentrations de dopamine provoquent une vasodilatation, non bloquables par les agents habituels, mais par des drogues comme l'halopéridol et certaines phénothiazines.

Ces récepteurs semblent particulièrement importants au niveau du système nerveux central.

b) Effets physiologiques

D'une manière générale :

L'adrénaline est un α -stimulant et un β -stimulant tout à la fois. Suivant les organes telle ou telle action peut être prédominante.

- La noradrénaline est un α -stimulant électif.

Tableau XLV – Effets physiologiques de l'adrénaline.

Organes	α -récepteurs	β -récepteurs
<i>Cœur</i>	0	Excitation (effets β_2) inotrope + chronotrope + dromotrope + bathmotrope +
<i>Vaisseaux</i> muscles cerveau rein peau splanchnique	Vasoconstriction + - + - ++ - ++ - +++	Vasodilatation + - + - + - + - +
<i>Bronches</i>	0	Bronchodilatation (β_2)
<i>Tractus gastro-intestinal</i>	Relaxation	Relaxation
<i>Muscles squelette</i>	0	↗ Contractions
<i>Utérus</i>	Contraction (varie avec l'état d'imprégnation œstrogénique)	Relaxation (β_2)
<i>Urètre</i>	Contraction	Relaxation
<i>Dilatateur pupille</i>	Contraction : Mydriase	0
<i>Déférent</i>	Contraction	
<i>Muscle pilomoteur</i>	Contraction	0
<i>Rate</i>	Contraction	0
<i>Glande sous-maxillaire</i>	Sécrétion de salive épaisse	0
<i>Membrane nictitante</i>	Contraction	Relâchement

Deux types d'action peuvent se produire suivant qu'il s'agit d'effets sur les organes ou d'effets métaboliques (voir tab. XLV et XLVI).

■ **Les effets métaboliques** (voir tableau ci-contre).

Tableau XLVI – Effets métaboliques de l'adrénaline.

Effets métaboliques	α -récepteurs	β -récepteurs
<i>Kaliémie</i>	↗	0
<i>Glucides</i>	↗ glycogénolyse hépatique ↕ ↗ glycémie	↗ glycogénolyse musculaire ↗ lactacidémie
<i>Lipides</i>	0	↗ Lipolyse (acides gras libres)
<i>Consommation O₂</i>	0	↗
<i>Insuline</i>	↘ sécrétion	↗ sécrétion (β_2)

En conclusion, en pathologie, l'hypersécrétion de catécholamines se traduit par une vasoconstriction intense avec hypertension artérielle, tachycardie, tremblements, contractions musculaires, horripilation, mydriase, hyperglycémie.

Le taux des catécholamines circulantes s'élève et surtout on retrouve dans les urines une élévation des métabolites dont l'acide vanilmandélique.

II. – PATHOLOGIE : LES PHÉOCHROMOCYTOMES

Les phéochromocytomes sont des tumeurs développées aux dépens du tissu chromaffine riche en adrénaline et noradrénaline.

Leur développement entraîne l'apparition d'une hypertension artérielle sévère chez des sujets jeunes.

Il est important de les déceler car ils constituent une hypertension curable d'une façon durable par exérèse chirurgicale.

Ils se révèlent sous de nombreux aspects : près de 1 000 cas ont été publiés. D'après le travail de H. Hermann et R. Mornex, qui groupait 507 observations en 1964, les différentes formes sont ainsi réparties (voir tableau XLVII).

Ainsi, l'hypertension artérielle permanente est devenue la plus fréquente, aux dépens de la forme paroxystique qui occupait la première place dans les descriptions classiques. Nous décrirons donc ces différentes formes dans l'ordre suivant :

- Hypertension permanente.
- Accidents paroxystiques.
- Manifestations endocriniennes.
- Aspects particuliers.

Tableau XLVII.

Fréquence des symptômes	N	%
– Hypertension permanente	307	60,5
– Hypertension paroxystique	134	26,4
– Hypertension gravidique	18	3,5
– Formes atypiques	20	3,9
– Formes muettes	28	5,5
Total	507	100

I. – FORMES CLINIQUES

1° Hypertension artérielle permanente

La fréquence de l'hypertension artérielle permanente révélatrice d'un phéochromocytome est telle que la recherche de cette tumeur doit être systématique devant toute hypertension artérielle permanente, même ancienne, apparue chez un sujet jeune.

En présence de cette hypertension, certains éléments permettent de soupçonner son origine : c'est une hypertension à chiffres élevés, la maxima dépasse 20 à 25, instable d'un jour à l'autre, rapidement constituée, survenue chez un sujet jeune sans antécédents familiaux d'hypertension.

Elle est rapidement mal tolérée, entraînant des céphalées, des vertiges, des palpitations, des troubles vaso-moteurs des extrémités, des crises sudorales. De tous ces symptômes les plus souvent retrouvés sont les céphalées, les palpitations et les crises sudorales. Cette triade symptomatique est évocatrice.

Cette hypertension instable s'accompagne volontiers d'un certain degré d'hypotension orthostatique ; le test au froid est négatif.

Son retentissement est dissocié : très marqué dans le territoire céphalique, comme en témoignent les céphalées fréquentes, les importantes altérations du fond de l'œil atteignant rapidement les stades III et parfois IV, alors que le retentissement cardiaque et rénal est beaucoup plus discret.

Enfin, cette hypertension est associée à des perturbations métaboliques d'une grande valeur diagnostique qui peuvent être groupées ou dissociées. Elles consistent :

- Soit en signes évocateurs d'hyperthyroïdie : tachycardie, tremblement, émotivité, amaigrissement, troubles vasomoteurs, thermophobie avec décalage thermique.

- Soit en troubles de la glyco-régulation avec hyperglycémie et glycosurie permanentes, ou à un degré moindre une diminution de la tolérance glucidique lors d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée.

- Soit en perturbations hématologiques, polyglobulie, hyperleucocytose à polynucléaires.

2° Accidents paroxystiques

A côté de l'hypertension paroxystique la plus anciennement connue, méritent de figurer des accidents paroxystiques de connaissance récente, l'hypotension orthostatique et l'hypotension artérielle grave.

a) Hypertension artérielle paroxystique

La forme typique est bien connue depuis la description de Labbé, Tinel et Doumer en 1922 ; elle est si particulière qu'elle permet d'évoquer le diagnostic.

■ **Les circonstances de déclenchement** : le fait même qu'une HTA paroxystique soit provoquée est suspect ; encore faut-il reconnaître les facteurs susceptibles de déclencher la crise. Ce sont surtout :

- un effort physique d'importance variable (parfois à l'occasion d'un effort de défécation ou de miction) ;
- un changement brusque de position (le fait de se pencher en avant) ;
- un traumatisme, une intervention chirurgicale même minime, surtout s'il y a anesthésie ;
- une émotion.

■ **La crise elle-même** débute brutalement et est caractérisée par l'association : douleur, pâleur, sueurs et HTA.

– *La douleur* est typiquement ascendante : crampes des jambes, douleur abdominale et lombaire, douleur thoracique angineuse angoissante, douleur des membres supérieurs, enfin céphalée atroce, pulsatile.

Il faut souligner que même si le trajet n'est pas caractéristique, il existe la notion de douleur brutale, le malade se plaint des mains, de la poitrine, d'une céphalée violente.

– *La pâleur* est brutale également, souvent très impressionnante et s'accompagne d'une vive angoisse.

– *Les sueurs* sont constantes, abondantes, étendues à l'ensemble du corps. Elles succèdent souvent à la phase douleur-pâleur ; le visage est d'une rougeur vive correspondant à une vaso-dilatation cutanée.

– *L'hypertension artérielle* au cours de la crise est très élevée (pouvant doubler les chiffres de base). Elle peut provoquer des accidents dramatiques (OAP, hémorragie méningée ou cérébroméningée). Elle revient à la normale assez rapidement (en général en moins d'une heure).

■ **Les formes incomplètes sont fréquentes**, on retrouve toujours l'élément douloureux, mais celui-ci est localisé :

- *la céphalée* demeure presque constante, atroce, pulsatile ;
- *les douleurs des doigts* ont l'aspect de crampes, de fourmillements ou d'un syndrome de Raynaud ;
- *des douleurs thoraciques* faisant penser à l'angine de poitrine, *des douleurs solaires* sont parfois les seules manifestations fonctionnelles.

Le diagnostic de ces crises douloureuses est difficile en l'absence de contrôle tensionnel immédiat. On peut les rattacher à leur cause *sur le caractère brutal* du début et de la fin de cette crise douloureuse et angoissante ; *sur la répétition* toujours identique des crises chez le même sujet.

Si on assiste à la crise, outre la poussée tensionnelle on peut enregistrer parfois des perturbations électrocardiographiques passagères. La mise en évidence d'une hyperglycémie ou d'une glycosurie transitoires, d'une hyperleucocytose à polynucléaires, apportera des arguments de valeur.

Des causes d'erreur sont possibles : hypertension paroxystique n'est pas synonyme de phéochromocytome, car elle peut s'observer dans d'assez nombreuses circonstances :

- *Affections cardio-vasculaires :* angine de poitrine, insuffisance aortique, hypertension artérielle permanente...

- *Crises douloureuses abdominales :* colique hépatique, pancréatite, colique de plomb, crise gastrique du tabès...

- *Affections rénales :* coliques néphrétiques, pyélonéphrite, tumeur du rein, sténose artère rénale, glomérulonéphrite aiguë.

- *Lésions nerveuses :* tumeurs cérébrales.

- *Chez une femme enceinte au cours d'une crise d'éclampsie.*

- *Les accidents paroxystiques* chez les sujets traités par les inhibiteurs de la monoamine-oxydase, qu'ils soient spontanés ou provoqués par des *médicaments :* adrénaline, noradrénaline, phényléphrine (Néosynéphrine ^(R)), Pressyl, amphétamines, péthidine (*Dolosal*), l'imipramine (*Tofranil*), cocaïne, réserpine, ou des *aliments* (café, fromages fermentés riches en tyramine).

b) Hypotension artérielle orthostatique

La chute tensionnelle orthostatique s'observe dans les 3/4 des cas ; elle est d'importance variable : modérée, ou profonde entraînant alors l'apparition d'une syncope ; elle est parfois suivie d'une poussée hypertensive violente et grave.

La chute tensionnelle est souvent associée à une tachycardie qui peut d'ailleurs demeurer isolée ; la constatation d'une tachycardie de posture a la même valeur diagnostique.

Ces manifestations appartiennent bien à la symptomatologie des phéochromocytomes, car elles disparaissent après l'ablation de ceux-ci.

c) Collapsus

La survenue de collapsus est un accident d'apparition brutale, disproportionné avec la cause déclenchante. La tension artérielle est abaissée, voire imprenable et tachycardie extrême. L'association de douleurs abdominales, de vomissements, de fièvre réalise parfois un aspect d'urgence abdominale. **Les causes déclenchantes** sont variées, mais relativement peu importantes :

- *Chirurgicales :* anesthésie au cyclopropane, rachianesthésie, laparotomie exploratrice, mais aussi anesthésie locale pour simple avulsion dentaire, ou aortographie...

- *Médicamenteuses :* tests à l'histamine, à la *Régistine*, lors de traitement par des dérivés de la chlorpromazine ou de la guanéthidine.

- *Obstétricales.*

Parfois enfin, aucune cause déclenchante n'est retrouvée.

L'évolution peut être mortelle en quelques heures. La survenue d'œdème aigu du poumon n'est pas exceptionnelle. **Le pronostic** est sévère : 10 % seulement de ces formes ont une évolution favorable.

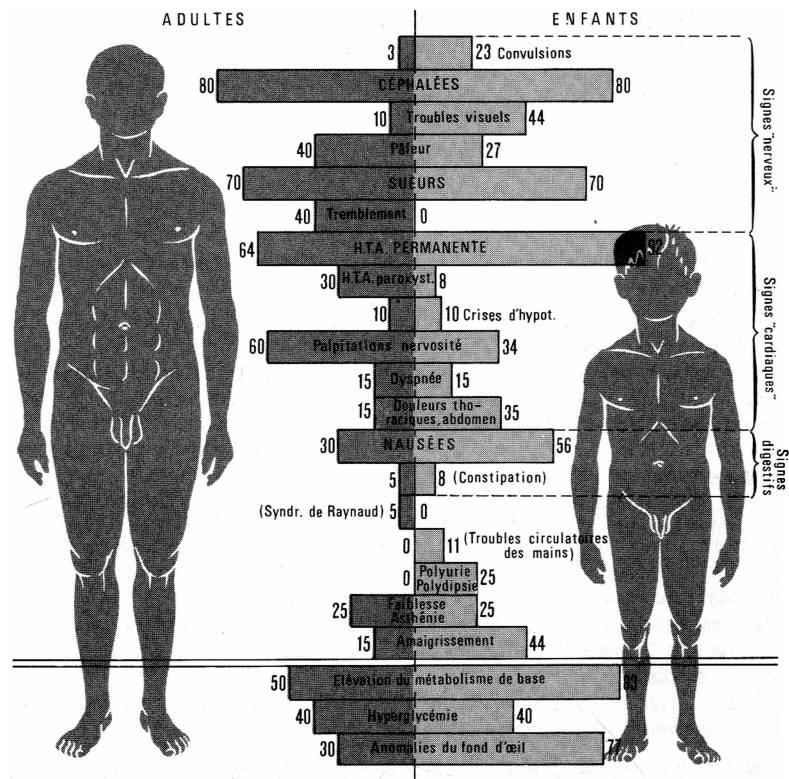


FIG. 89. - Fréquence des symptômes au cours du phéochromocytome.

3° Manifestations endocriniennes

Nous avons déjà vu à quel point la constatation de perturbations endocriniennes ou métaboliques avait de valeur pour rattacher une hypertension à son origine médullosurrénale. Dans certains cas, ces perturbations passent au premier plan. Deux aspects principaux méritent d'être individualisés.

b) Le diabète

Nous avons vu la valeur diagnostique des perturbations du métabolisme glucidique : hyperglycémie transitoire au cours d'un paroxysme hypertensif chez un hypertendu permanent.

Dans quelques cas, il s'agit d'un diabète patent nécessitant régime et insulinothérapie.

Le diabète est de gravité variable : le plus souvent facilement réduit par le régime et l'insuline ; parfois instable, difficile à équilibrer, nécessitant des doses d'insuline variant de 40 à 80 unités par jour ; rarement sévère et accompagné d'acidose et de dénutrition.

4° Aspects particuliers

Nous ne pourrions qu'évoquer rapidement quelques aspects particuliers.

■ Selon le terrain :

– **Chez l'enfant**, on note l'association possible de polyurie, de polydipsie, de convulsions. Le pronostic en est encore grave.

– **Chez la femme enceinte**, éventualité fréquente, car une fois sur quatre les phéochromocytomes de la femme sont découverts au cours de la grossesse.

Ces formes ont en commun leur gravité tant pour la mère (éclampsie, hémorragie méningée, collapsus, choc obstétrical, hémorragie de la délivrance...) que pour le fœtus (avortement).

■ Les formes associées :

– *L'association à des phacomatoses* (neurofibromatose de Recklinghausen, syndrome de Von Hippel-Lindau) n'est pas une simple coïncidence. Ces affections peuvent être considérées comme des dysplasies voisines du tissu provenant du neuroectoderme, comme la médullosurrénale. Cette association avec des phacomatoses, la découverte de cas familiaux sont des arguments en faveur de l'existence de formes héréditaires, dont le mode de transmission est encore discuté.

– *L'association à un cancer médullaire* à stroma amyloïde du corps thyroïde réalise le syndrome de Sipple (1961).

■ **Les formes malignes** sont rares et difficiles à distinguer. Le seul critère est la présence de métastases dans un viscère où il n'y a pas normalement de tissu sympathique car les données histologiques n'ont pas de valeur formelle.

II. – ÉPREUVES DIAGNOSTIQUES

Le diagnostic souvent établi sur les données cliniques, doit être confirmé par des examens paracliniques qui sont de trois ordres d'inégale importance :

– le dosage des hormones médullo-surrénales ou de leurs métabolites dans les urines ;

– les examens permettant de localiser la tumeur ;

– les épreuves pharmacodynamiques apportant, si nécessaire, la preuve indirecte d'une élévation anormale du taux des hormones médullo-surrénales circulantes.

1° Dosage des hormones médullo-surrénales ou de leurs métabolites dans les urines des 24 h

■ **L'adrénaline et la noradrénaline** dosées par méthode fluorimétrique subissent des élévations considérables.

Le chiffre normal de 100 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ est largement dépassé ; l'élimination atteint et dépasse 1 mg/24 h dans la plupart des tumeurs. L'élimination varie d'un jour à l'autre, peut être majorée par le stress.

■ **Le dosage de l'acide vanil mandélique** est facile à réaliser. La valeur normale est de 1,5 à 7 mg/24 h. Mais des phénomènes d'interférence, notamment avec des composants alimentaires dérivés de la vanille, peuvent fausser le résultat.

■ **Le dosage des dérivés méthoxylés** (métadrénaline + normétadrénaline) semble plus fiable. Lorsque l'élimination est inférieure à 1 mg/24 h il n'y a pas de phéochromocytome ; au-dessus de 2 mg/24 h il y en a certainement un. L'élimination demeure pathologique même en dehors des crises paroxystiques. Une zone d'incertitude persiste entre ces deux valeurs dans moins de 2 p. 100 des cas, dans l'expérience de R. Mornex.

2° Localisation de la tumeur

– *La radiographie de l'abdomen* sans préparation ne permet de déceler que des tumeurs volumineuses.

– *L'urographie intraveineuse* complétée par des tomographies pratiquées dès la fin de l'injection peut mettre en évidence une image arrondie, dense, correspondant à l'opacification du phéochromocytome. En révélant l'intégrité réno-vasculaire, elle permet d'éliminer une autre cause d'HTA.

– *L'échotomographie* entre des mains entraînées est susceptible de visualiser une tumeur surrénale suffisamment volumineuse à droite.

– *Le phéochromocytome* constitue une des meilleures indications de la *tomodensitométrie*, méthode non traumatique, ce qui est un avantage important chez ces sujets fragiles. On découvre sur les coupes une opacité ronde, de taille variable, homogène, parfois nécrosée en son centre, de siège sus-rénal, ou latéro-vertébral. L'injection intra-veineuse d'un produit iodé peut améliorer encore le contraste de ces tumeurs très vascularisées.

Suivant les circonstances, l'examen tomodensitométrique peut être demandé d'emblée ou après urographie intraveineuse.

3° Épreuves pharmacodynamiques

La place des épreuves pharmacodynamiques s'est considérablement réduite. Ces épreuves ne doivent être utilisées qu'en milieu hospitalier, lorsque le diagnostic n'a pas pu être affirmé par les autres méthodes car elles ne sont pas anodines chez ces sujets fragiles. L'injection intraveineuse de 1 mg de glucagon, ou l'injection intramusculaire de sulpiride, déclencherait en quelques minutes une poussée hypertensive supérieure à 4 cm de Hg. Ces deux tests de provocation ne donneraient pas de réponse faussement positive ; le test au sulpiride ne donnerait pas de réponse faussement négative.

III. – TRAITEMENT

Le traitement d'un phéochromocytome est chirurgical. Cependant les conséquences de l'hypersecrétion de catécholamines doivent être contrôlées médicalement avant, pendant et même après l'intervention.

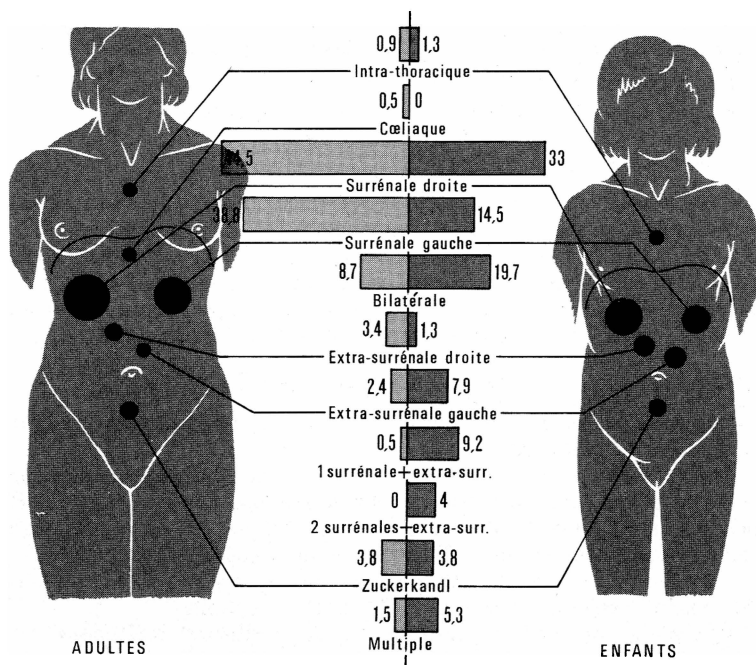


FIG. 90. - Principales localisations du phéochromocytome.

1° Blocage adrénergique médical

Les médicaments utilisés visent à réduire l'effet des catécholamines sur les vaisseaux et le cœur.

- **α bloquants** : le rôle principal est dévolu aux alpha bloquants.

La phentolamine (*Régitine*®), la plus anciennement connue n'est active que par voie veineuse ; sa durée d'action est de quelques secondes.

La phénoxybenzamine (*Dibenzylène*®) est un alpha bloquant pur, actif par voie orale, sa demi-vie est d'environ 12 h. La dose habituelle est de 1 mg/kg.

Les alpha bloquants ont l'avantage d'atténuer l'effet vasoconstricteur des catécholamines et ouvrent le lit vasculaire permettant d'augmenter la volémie avec ou sans l'aide de perfusions liquidiennes.

- **β bloquants** : les bêtabloquants soustraient le cœur aux effets adrénérgiques. Ils ne doivent jamais être utilisés seuls, car ils pourraient favoriser ou aggraver des poussées tensionnelles en libérant l'action des récepteurs alphaadrénérgiques. Ils peuvent être associés aux α bloquants.

- **α et β bloquants** : le labetalol (*Trandate*®) associe une action de blocage des α et β récepteurs et paraît utilisable dans la préparation à l'intervention.

Le recul est encore insuffisant pour apprécier les résultats obtenus.

2° Correction de l'hypovolémie

Un remplissage vasculaire doit corriger l'hypovolémie fréquemment constatée mais non constante. Il sera entrepris avant l'intervention, poursuivi pendant et après l'exérèse en se guidant sur les chiffres de pression artérielle, veineuse centrale et sur la diurèse.

3° Anesthésie

La prémédication est obligatoire à visée sédatrice et anxiolytique.

L'induction doit se faire à l'abri de toute agression susceptible de déclencher une poussée hypertensive : bruit, froid...

Le principal but de l'anesthésie réanimation est de préserver au maximum l'efficacité de la pompe cardiaque en éliminant les drogues dont l'action inotrope négative est trop marquée.

4° Traitement chirurgical

Ces sujets fragiles doivent être confiés à une équipe entraînée à la chirurgie de la surrenale.

On doit disposer des voies d'abord veineuses permettant d'administrer des liquides de remplissage vasculaire (albumine, sang, Plasmagel...). Il est indispensable de pouvoir assurer un moniteur cardiaque permanent et de disposer d'un défibrillateur.

La voie d'abord doit être large, permettant l'exploration complète surtout en cas de phéochromocytomes ectopiques, bilatéraux ou multiples. La manipulation de la tumeur sera réduite au minimum.

■ Résultats immédiats

Les risques de l'exérèse chirurgicale ont diminué grâce aux progrès réalisés en réanimation, notamment en corrigeant l'hypovolémie. La mortalité opératoire demeure de 7 p. 100 dans la série de l'hôpital Broussais.



FIG. 91. — *Phéochromocytome : aspect macroscopique après l'exérèse chirurgicale.*

L'exérèse de la tumeur est dans la plupart des cas suivie d'une guérison spectaculaire, mis à part le cas particulier des phéochromocytomes malins.

■ *Résultats à long terme*

Les troubles fonctionnels disparaissent. La T.A. se normalise dans la majorité des cas. Les signes de rétinopathie hypertensive régressent.

Les troubles de la glycorégulation peuvent soit disparaître totalement, soit régresser persistant par exemple sous forme d'une diminution de la tolérance aux hydrates de carbone.

Le fonctionnement rénal s'améliore dans la plupart des cas.

Des récives sont assez rares ; leur crainte justifie une surveillance clinique et biologique post-opératoire régulière.

LES TESTICULES

Les testicules, glandes sexuelles masculines, assurent à partir de la puberté la double fonction de sécrétion des androgènes (hormones mâles) et d'élaboration des spermatozoïdes (fonction de reproduction). Toutefois, on sait actuellement que les testicules ont un rôle important au cours de la vie foetale et dans l'enfance.

I. - LES SÉCRÉTIONS TESTICULAIRES

Le testicule synthétise l'essentiel des hormones mâles (dont le chef de file est la testostérone). C'est aussi la source majeure des œstrogènes.

1° Biosynthèse

■ **Les androgènes.** Le matériel de base est le cholestérol dont la source essentielle est l'apport sanguin. La biosynthèse hormonale se fait au niveau des cellules endocriniennes de Leydig.

A partir du cholestérol, la première étape de la biosynthèse a lieu dans les mitochondries. Les deux étapes principales sont une hydroxylase qui coupe la chaîne du cholestérol en 20- α -22 et une lyase agissant également en 20-22. L'aboutissement en est la *prégnénolone*.

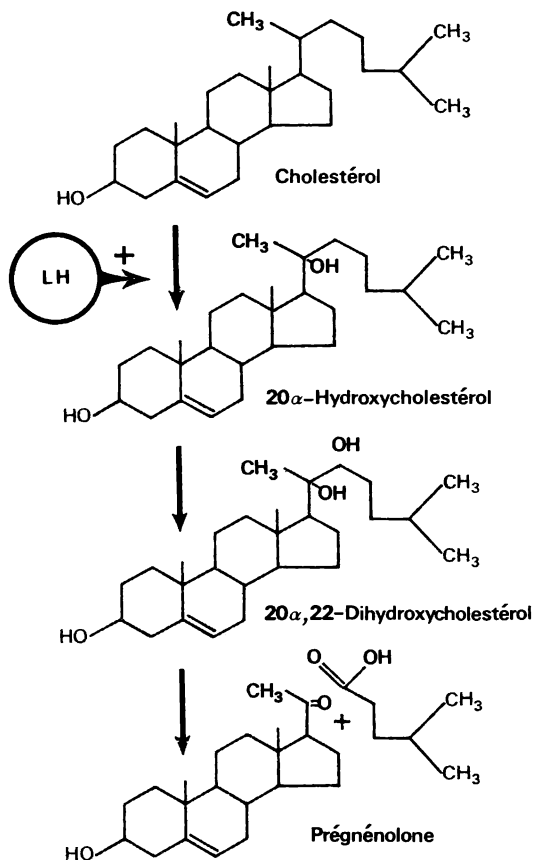
La deuxième étape a lieu au niveau des microsomes. Les enzymes qui agissent sont : une 17-hydroxylase, une C17-21-lyase, une 17- β et une 3 β -hydroxystéroïde-déshydrogénase, enfin une isomérase.

On passe ainsi successivement de la prégnénolone à la testostérone. La complexité de l'équipement enzymatique de la cellule testiculaire est ainsi soulignée. Il faut insister sur l'importance de l'étape initiale (coupure de la chaîne cholestérolique) qui nécessite l'intervention d'une chaîne d'oxydo-réduction compliquée dont l'activité est sous la dépendance de la LH hypophysaire.

■ **Les œstrogènes.** La majeure partie des œstrogènes chez l'homme provient de la conversion périphérique des androgènes. Le restant est directement synthétisé par le testicule au niveau du tissu leydigien, plus précisément dans les microsomes où une aromatisation transforme l'androsté-nédione en œstrone et la testostérone en 17 β -œstradiol.

■ **Inhibine.** L'inhibine est un polypeptide de 21 à 27 acides aminés, de poids moléculaire inférieur à 3 500, synthétisé par les cellules de Sertoli. Il a la propriété de freiner la sécrétion de FSH par effet de rétro-contrôle négatif hypophysaire. Il est sécrété par le testicule au moment où débute la spermatogénèse dès que les gonies atteignent le stade spermatique.

■ **A.B.P. (Androgen Binding Protein).** L'A.B.P. est une protéine sécrétée par les cellules de Sertoli ayant une très haute affinité pour les androgènes et les œstrogènes. Sa structure est très proche de celle de la TeBG ou SBG, (p. 368) sa sécrétion serait à usage local permettant la concentration de la testostérone



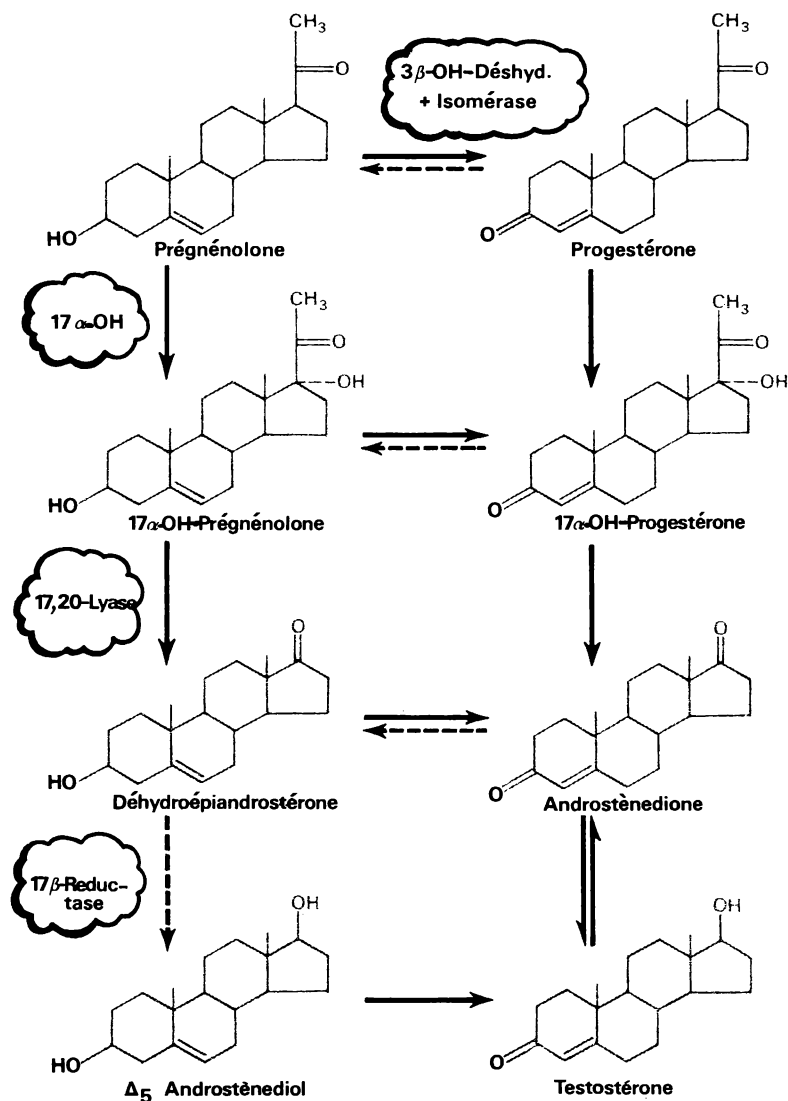


FIG. 92. - Biogenèse de la testostérone.

nécessaire à la spermatogénèse. Sa synthèse serait sous le contrôle de FSH et des androgènes.

Enfin son rôle serait de concentrer la testostérone dans le testicule.

2° Sécrétion et transport plasmatique

La quantité totale de testostérone sécrétée est de 5 à 7 mg par jour chez l'homme adulte.

Dans le plasma, on trouve, par méthode radio-immunologique 5 à 7 ng/ml. La testostérone circulante est liée à 60 % de manière spécifique à une globuline (TeBG) (qui lie d'ailleurs légèrement d'autres stéroïdes ayant un groupement 17-OH dont l'œstradiol et appelé pour cette raison SHBG, « sex hormone binding globulin ») ou sbg. Enfin, 39 % sont liés à l'albumine plasmatique. Ainsi, seulement 1 % de la testostérone est libre mais c'est la seule qui soit active.

3° Métabolisme

La demi-vie de la testostérone circulante est de 8 à 10 minutes. Le catabolisme de l'hormone est essentiellement hépatique. Toutefois, comme nous le verrons, le catabolisme extra-hépatique est fondamental pour expliquer l'action tissulaire de l'hormone.

Au niveau du foie, on assiste d'une part à une réduction par addition de 4 atomes d'hydrogène et d'autre part à une conjugaison (sulfoconjugaison pour les dérivés 3- β et mixte pour les dérivés 3- α). Ces métabolites sont des 17-cétostéroïdes. Certains d'entre eux ont une activité androgénique.

4° Élimination urinaire

Elle correspond à l'élimination de l'ensemble des métabolites de la testostérone sous la forme de 17-cétostéroïdes totaux, dosés par la méthode de Zimmermann modifiée, et des fractions spécifiques séparables par chromatographie sur colonne.

Signalons que l'étude des 17-cétostéroïdes totaux est un mauvais reflet de la sécrétion de testostérone testiculaire.

Tableau XLVIII. – Élimination urinaire des 17 cétostéroïdes.

17-cétostéroïdes totaux		8 à 15 mg/24 h
Origine testiculaire ou mixte	Androstérone + } Étiocholanolone } Testostérone	6 à 10 mg/24 h 0,1 à 0,05 mg/24 h
Origine surrénale	Déhydroépiandrostérone (DHA)	1 à 3 mg/24 h
	Sulfate de déhydroépiandrostérone (S-DHA) 11-oxy-17-cétostéroïdes	1 à 3 mg/24 h

5° Mécanisme d'action et effets biologiques

■ Le mécanisme d'action cellulaire.

L'hormone est fixée au niveau de la membrane qu'elle traverse. Elle est ensuite réduite en 5- α -dihydrotestostérone sous l'influence d'une 5- α -réductase dépendante de la chaîne d'oxydo-réduction à NADPH. Dès lors,

la 5- α -DHT est fixée sur un récepteur spécifique et transportée au niveau du noyau où elle induit la production de protéines enzymatiques (dans le noyau un autre récepteur assure le transport). Toutefois, une partie de la DHT est catabolisée dans la cellule réceptrice et les produits de ce catabolisme ont eux-mêmes une activité notable dans certains tissus.

La DHT est éliminée par les urines sous forme d'androstanedriol, qui reflète donc la production totale de DHT par les tissus récepteurs et surtout par le foie.

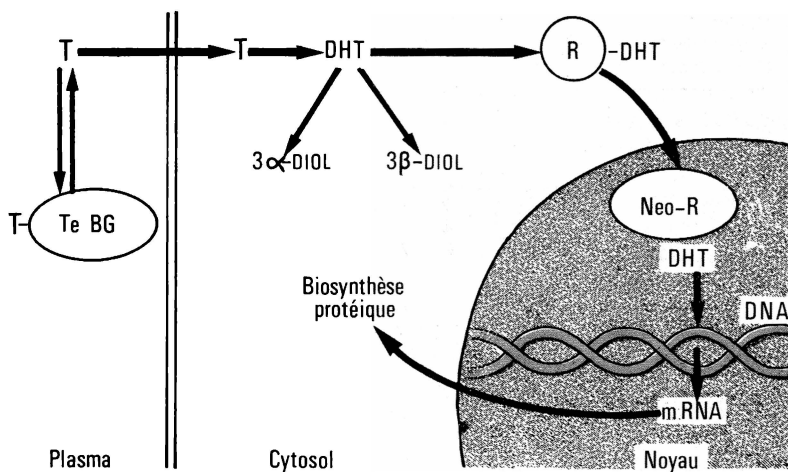


FIG. 93. — Mode d'action de la testostérone.

T = Testostérone. DHT = Dihydrotestostérone. R = Récepteur. Te BG = « Testostérone binding globuline ».

■ **Les effets biologiques des androgènes** se situent au niveau des organes sexuels (verge, scrotum, testicule, prostate) et des caractères sexuels secondaires (poils, graisse, muscles, cartilages laryngés, etc.).

L'activité relative des androgènes dépend non seulement de leur nature mais de celle du récepteur.

D'une manière générale, chez l'homme, les androgènes assurent le développement des organes génitaux et des caractères sexuels secondaires. Ils ont également des effets non sexuels.

— **Les effets sur les organes génitaux.** Les androgènes provoquent l'accroissement de la taille de la verge, le développement et la pigmentation du scrotum. Ils contribuent à l'augmentation de volume du testicule et de l'épididyme. Enfin, ils agissent de façon majeure au niveau de la prostate.

La régulation hypothalamo-hypophyso-testiculaire n'est pas encore bien connue dans son aspect définitif. Sous l'influence du LH-RH hypothalamique, il y a sécrétion de LH et aussi de FSH par l'antéhypophyse. La LH hypophysaire stimule les cellules de Leydig qui sécrètent la testostérone nécessaire à la spermatogénèse (v. plus loin).

Tableau XLIX – Activité des androgènes (base 100)
(d'après Dorfman et Shipley).

	Vésicules séminales du rat	Crête du chapon
Testostérone	100	100
5 alpha-DHT	200	75
Androstènedione	20	12
DHA	3	16
Androstérone	10	10
Étiocholanolone		0

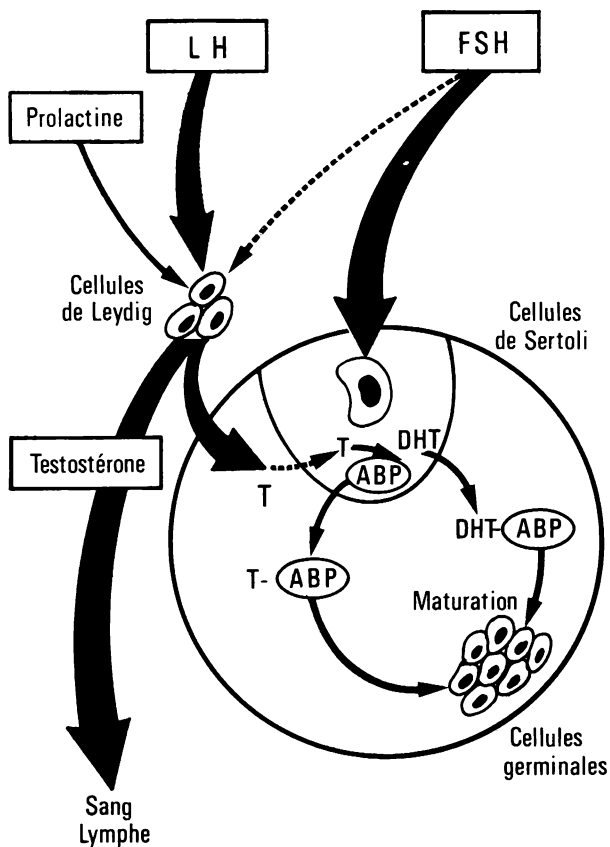


FIG. 94 – Effets de la testostérone sur les organes génitaux.

– **Les effets sur les caractères sexuels secondaires :**

– *Les poils* : chez l'enfant, il s'agit d'un duvet et les androgènes surrénaliens jouent certainement un rôle dans l'apparition et le développement de la pilosité. Chez l'adulte, l'existence du poil « endocrinien » brillant, épais est sous la dépendance des androgènes. Toutefois, la quantité nécessaire varie suivant le sexe et la topographie. Ainsi, seule une petite quantité d'androgènes est nécessaire au niveau pubien et axillaire. Par contre, une plus grande quantité est requise au niveau de l'abdomen, de la poitrine et du visage.

A cela, il faut ajouter l'existence de facteurs génétiques déterminant entre autres, le seuil d'action des androgènes et certains aspects de leurs actions comme la calvitie.

L'effet « androgène » dépend donc à la fois du taux circulant d'hormones (testostérone, $\Delta 4$ androsténone et DHA), de leur transformation en hormone active (DHT) et enfin de la réceptivité cellulaire variable suivant l'âge, la race, les régions du corps et les individus.

– *Les muscles* : les androgènes et spécialement la testostérone provoquent une hypertrophie musculaire.

– *Les glandes sébacées* : accroissement du volume et des sécrétions. Dans certains cas apparition d'acné.

– *La graisse* : répartition facio-tronculaire.

– *Les cartilages laryngés* : hypertrophie des cartilages combinée au développement en épaisseur des cordes vocales donne une voix basse et grave.

– *Le psychisme* : les androgènes conditionnent le comportement du mâle dans le sens de l'agressivité.

– **Les effets métaboliques.** Les androgènes ont une action très ubiquitaire :

– *Le métabolisme protéique* : les androgènes sont de très puissants anabolisants protéiques comme en témoignent la diminution de l'excrétion azotée urinaire et l'augmentation du taux d'incorporation des acides aminés dans les protéines tissulaires surtout squelettiques, musculaires, rénales. Les androgènes stimulent la croissance mais provoquent une accélération de la soudure des cartilages de conjugaison.

– *Le métabolisme lipidique* : les androgènes augmentent l'utilisation des graisses et favorisent leur stockage au niveau des muscles de la partie supérieure du corps.

– *Autres métabolismes.* Les androgènes favorisent le stockage du glycogène musculaire, la rétention sodée et calcique. Ils stimulent à forte dose l'érythropoïèse.

6° Contrôle de la sécrétion des androgènes

■ **Le contrôle par LH hypophysaire.** Le contrôle de la synthèse des androgènes au niveau des cellules de Leydig par la LH antéhypophysaire a été largement démontré *in vitro* et *in vivo*.

LH active l'adényl-cyclase membranaire après s'être fixée sur des récepteurs spécifiques et induit ainsi la biosynthèse hormonale. Cet effet semble direct, quoique les prostaglandines PGE₂ puissent mimer cette action.

■ **Le contrôle de LH par LRH.** L'hypothalamus sécrète la LRH de façon pulsatile ; cette sécrétion est elle-même commandée par deux systèmes : l'un agissant sur la synthèse et sous la dépendance des neurones noradrénergiques et sérotoninergiques, l'autre qui permet la sortie de LRH vers l'hypophyse et qui est, comme la prolactine, sous la dépendance des neurones dopaminergiques.

■ **Le contrôle de LRH.** La LRH comme toutes les hormones hypothalamiques est sous la double dépendance d'un contrôle automatique et d'un contrôle manuel (C. Kordon).

– *Le contrôle automatique* est testostérone-dépendant.

– *Le contrôle « manuel »* est sous la dépendance des afférences hypothalamiques desquelles il reçoit les informations. Il est beaucoup moins sensible que chez la femme.

7° Antigène HY

L'antigène HY a été mis en évidence à la surface de toutes les cellules d'un organisme masculin et identifiable dans le sang. Cet antigène, dont on ne connaît pas bien la signification, serait une expression du chromosome Y.

II. – LA SPERMATOGENÈSE

1° *Élaboration des spermatozoïdes*

– **Les spermatozoïdes** sont élaborés dans les tubes séminifères par les cellules germinales situées contre la membrane basale.

Les spermatogonies (cellules souches) passent successivement par le stade de spermatocytes puis de spermatides, enfin de spermatozoïdes.

Ce cycle spermatogénétique comporte six stades (Clermont 1972) et dure en moyenne 74 jours.

Bien que la spermatogenèse soit en apparence continue, il existe en fait des cycles correspondant aux différents stades de la maturation (cycles de l'épithélium séminal qui durent environ 16 jours pour chacune des 6 séries d'association cellulaire en un endroit donné de l'épithélium germinal). Chaque cycle évolue indépendamment des cycles adjacents.

– **Les cellules de Sertoli** intercalées le long de la membrane basale avec l'épithélium germinal semblent avoir un rôle de soutien et nutritionnel. Elles ont une structure sécrétoire, ce qui tendrait à démontrer leur rôle endocrinien et elles interviendraient dans le processus de maturation spermatique soit localement, soit par rétro-action sur la sécrétion de FSH au moyen d'une « inhibine ».

– *A la naissance*, les tubes séminifères sont des cordons pleins contenant des gonocytes, les futures cellules de Sertoli et les cellules de Leydig dans du tissu interstitiel, le tout baignant dans un tissu conjonctif banal.

– *Vers l'âge de 9 à 10 ans* (avant la puberté) : les gonocytes se divisent en spermatogonies qui sont des cellules diploïdes (2n chromosomes) ; les cellules de Sertoli sont bien individualisées.

– *A la puberté*, la lignée germinale subit des phénomènes de multiplication, d'accroissement et de maturation connus sous le nom de spermatogenèse. Ensuite, survient la phase de spermiogenèse qui aboutit à la cellule fécondante qu'est le spermatozoïde. Les phénomènes sont les suivants :

■ **La spermatogenèse** comporte plusieurs phases :

– *La phase de multiplication* où une spermatogonie se divise en deux cellules toujours diploïdes ($2n$ chromosomes) appelées spermatocyte de 1^{er} ordre.

– *La phase d'accroissement*. Ces spermatocytes de 1^{er} ordre (I) deviennent plus volumineux avec des transformations de la chromatine. Ceci correspond à la prophase de la 1^{re} division de la méiose.

– *La phase de maturation*. Le spermatocyte (I) se divisera en deux *spermatocytes* (II) de 2^e ordre qui sont haploïdes (n chromosomes) par une mitose réductionnelle. Enfin, le spermatocyte (II) se transforme en *spermatide* qui ne se divisera plus.

■ **La spermiogenèse** est la dernière phase de différenciation : étape capitale pendant laquelle le spermatide se transforme en *spermatozoïde* définitif. Les spermatozoïdes acquièrent leur mobilité ainsi que leur pouvoir fécondant au cours de la traversée de l'épididyme et du canal déférent. Ce pouvoir fécondant n'est d'ailleurs complet qu'après le parcours des voies génitales féminines : capacitation des spermatozoïdes.

– La moitié de ces spermatozoïdes aura des chromosomes X et l'autre moitié aura des chromosomes Y.

2° Contrôle endocrinien de la spermatogenèse

Les actions complémentaires de FSH, LH et testostérone sont nécessaires au déroulement normal de la spermatogenèse.

– *La FSH* semble électivement se fixer sur les cellules de l'épithélium germinal et en activant l'adényl-cyclase provoque la synthèse des enzymes nécessaires à l'élaboration d'une protéine de transfert de la testostérone. Cette action s'exerce également au niveau des cellules de Sertoli.

– *La LH* a une action importante comme nous l'avons vu sur la synthèse locale de testostérone.

– *La testostérone* concentrée par l'ABP est à l'évidence indispensable à la spermatogenèse en agissant à l'intérieur même des cellules germinales et des cellules de Sertoli.

A. – HYPOGONADISME

I. – EXAMEN CLINIQUE D'UN SUJET ATTEINT D'HYPOGONADISME

L'hypogonadisme s'exprime au moment de la puberté dans la majorité des cas, puisque c'est à ce moment qu'apparaît l'activité sexuelle : il s'agit alors d'un *impubérisme*.

Parfois, le sujet viendra consulter plus tard pour une *stérilité*.

Enfin, dans un certain nombre de cas l'hypogonadisme est découvert lors d'un *examen systématique*.

I. – MOTIFS DE LA CONSULTATION

Trois ordres de motifs sont à l'origine de la découverte d'un hypogonadisme.

1° « *Insuffisance sexuelle* »

C'est-à-dire toutes les manifestations somatiques et psychiques traduisant l'impossibilité d'assurer des fonctions sexuelles normales.

Ce peuvent donc être :

- Une impuissance : absence de libido, libido présente mais anérection, érection présente mais anéjaculation, éjaculation présente mais précoce.
- Une stérilité.
- Une anomalie de développement des organes génitaux externes.
- Une anomalie des caractères sexuels secondaires portant sur la pilosité (absence de barbe ou de moustache), ou encore présence d'une gynécomastie.

2° *Anomalie somatique*

Elle amène rarement le sujet à consulter. Souvent découverte lors d'un examen systématique elle entraîne la recherche de l'hypogonadisme.

- Malformation des mains, des coudes, du cou, des membres inférieurs et de la face, dont nous reverrons les éléments.
- Malformation viscérale : essentiellement cœur (coarctation aortique) et reins (en fer à cheval).
- Anosmie.

3° *Anomalie du psychisme*

La dysgénésie gonadique, lorsqu'elle est en rapport avec une anomalie chromosomique s'accompagne, le plus souvent, d'un quotient intellectuel bas.

L'examen systématique de ces sujets permet alors de retrouver la dysgénésie méconnue.

II. – CONDUITE DE L'EXAMEN CLINIQUE

Tous les stades de l'examen sont assez stéréotypés et seront soigneusement notés.

1° Examen des organes génitaux

■ **Les testicules** doivent être soigneusement explorés : taille, volume, consistance, sensibilité et position. Les résultats sont variables :

– *Les testicules sont en place.* Point fondamental car cela signifie qu'il y a un chromosome Y. Mais ils peuvent être anormaux, et de façon isolée ou associée ; on peut trouver :

- des testicules de taille normale mais mous, insensibles ou trop fermes ;
- des testicules trop petits (également mous et peu sensibles) ;
- des testicules irréguliers.

– *Les testicules ne sont pas en place.* Il faut les rechercher au niveau du canal inguinal et voir s'ils ont à un moment ou à un autre été dans les bourses (testicule oscillant). Parfois, ils ne sont pas perçus du tout : ectopie testiculaire vraie (testicules dans l'abdomen) ou absents ?.

■ **Les épидидymes** seront palpés soigneusement en appréciant le volume et l'état de tension de la tête et de la queue.

■ **Les déférents** plus fermes que le reste du cordon sont entourés de veines dont on appréciera l'état en position couchée et debout (recherche d'un varicocèle).

■ **La verge** : la taille de la verge à l'état flaccide est assez variable et il faut tenir compte de son diamètre, et de son aspect (pigmentation, veine dorsale...).

Il peut y avoir anomalie globale : verge petite ou inexistante, mais il faut tenir compte d'un élément fondamental, l'orifice de l'urètre : y a-t-il anomalie d'abouchement ? hypospadias ? épispadias ?

■ **Le scrotum** : normalement plissé et pigmenté le scrotum présente un raphé médian et des plis profonds et sinueux verticaux (jusqu'à la puberté pas de pigmentation, plis horizontaux).

Anormalement, le scrotum est peu pigmenté, à plis horizontaux, voire non soudé donnant accès à un orifice médian pseudo-vaginal (il ressemble alors à des grandes lèvres).

■ **Le toucher rectal** permet d'apprécier l'existence d'une prostate et sa morphologie, et de palper les vésicules séminales lorsqu'elles sont anormales.

2° Caractères sexuels secondaires

a) La morphologie

C'est là un examen fondamental. Il n'est pas possible de se fier à une appréciation approximative visuelle. Le plus pratique est de reporter les mensurations de la taille, de la distance trochanter-sol, des diamètres bi-huméral et bi-trochantérien, et du périmètre thoracique sur le graphique de Decourt-Doumic,

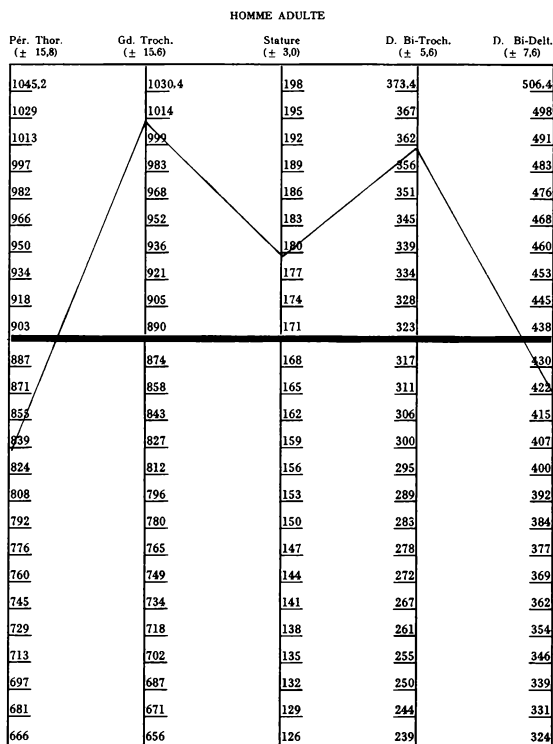


FIG. 95. – *Hypogonadisme testiculaire (type Klinefelter) : aspect en M des mensurations par rapport au morphogramme normal.*

On peut ainsi dépister les « féminisations » avec stature plus petite quelquefois mais surtout : élargissement du diamètre bi-trochantérien, rétrécissement du diamètre bi-huméral, baisse du périmètre thoracique.

Il existe quelquefois une macroskélie (allongement du segment inférieur) assez caractéristique des eunuchoïdes.

b) Les caractères sexuels secondaires proprement dits

Leur analyse systématique est riche d'enseignements.

■ **La gynécomastie.** Anomalie fréquente, le plus souvent bilatérale, c'est un caractère tout à fait pathologique chez l'homme.

Il s'agit d'une augmentation du volume de la glande mammaire et non d'une adipomastie. Plus ou moins volumineuse, c'est volontiers un des signes qui amènent à consulter.

■ **La pilosité.** Chez l'homme, la diminution ou l'absence de pilosité est à apprécier en fonction de l'ethnie : barbe, moustache, pilosité pubienne normalement bien fournie et losangique dessinant une ligne ombilico-pubienne, pilosité thoracique.

L'intensité de la pilosité est chiffrée de P_0 à P_3 .

■ **La répartition de la graisse.** La disposition « gynoïde » de la graisse : hanches, bassin, cuisses, est un élément important du diagnostic dans les eunuchoïdismes.

■ **La musculature** est plus ou moins puissante mais chez l'homme ce sont les mollets, les épaules, les avant-bras qui sont caractéristiques.

■ **Les autres éléments :** la texture de la peau, la voix, le psychisme, peuvent être considérés comme caractères sexuels secondaires dans un certain nombre de cas.

3° Recherche des anomalies somatiques

Bon nombre de dysgénésies gonadiques s'accompagnent de malformations somatiques.

■ **Les malformations facilement visibles,** évoquant une anomalie génétique :

- aux mains : les anomalies des doigts : syndactylie, polydactylie, petits doigts crochus, synostose radio-cubitale ;
- aux coudes : cubitus valgus ;
- à la face : implantation basse des cheveux, voûte du palais ogivale, yeux écartés ;
- au cou : cou court, aspect palmé ;
- au tronc : sternum projeté en avant, côtes mal formées ;
- aux membres inférieurs : genu valgum, varum.

De façon diffuse, association à une autre anomalie : angiomatose, maladie de Recklinghausen, pieds creux.

■ **Les anomalies à rechercher** (radios, examens spécialisés) : thorax, coarctation de l'aorte, anomalies rénales.

4° Évaluation du quotient intellectuel

Il est fréquent que les dysgénésies gonadiques s'accompagnent d'une détérioration importante des capacités intellectuelles : un certain nombre de points permettent d'en juger :

- Par l'interrogatoire : le contact avec le sujet, l'habileté et la rapidité de l'élocution, les réponses.
- Sur les antécédents : niveau d'études, profession.
- Enfin, des tests peuvent être pratiqués.

5° Éléments orientant vers une étiologie

Ils sont d'importance capitale car ils permettent souvent, avant même les examens complémentaires, de faire le diagnostic entre hypogonadisme d'origine basse testiculaire et d'origine haute hypothalamo-hypophysaire.

– Ce sont surtout *les signes d'insuffisance hypophysaire* qui doivent être recherchés : asthénie, fatigabilité anormale, lipothymies, ralentissement psychomoteur.

Bien entendu, l'existence de céphalées, d'altérations du champ visuel évoquant une tumeur de la région, est recherchée systématiquement.

Parfois, l'existence d'une anosmie oriente directement vers la dysplasie olfacto-génitale de Kallmann et De Morsier.

– A l'inverse, *une malformation génitale* associée ou non à des *anomalies somatiques* oriente vers une origine gonadique et plus précisément vers la cause d'un pseudo-hermaphrodisme mâle (voir ci-dessous).

III. – RÉSULTATS DE L'EXAMEN CLINIQUE

L'hypogonadisme s'exprime de façon variable suivant la cause :

■ **L'eunuchoidie** est caractérisée par des anomalies morphologiques : grande taille, allongement des membres inférieurs (macroscélie), répartition gynoïde de la graisse, pilosité réduite et de type féminin lorsqu'elle existe, voix de timbre élevé. Dans certains cas, on observe une gynécomastie.

Les causes des eunuchoidies peuvent être gonadiques ou hypophysaires.

■ **Les pseudo-hermaphrodismes masculins.** Il s'agit de tableaux où, à une féminisation encore plus poussée que dans l'eunuchoidisme, s'ajoutent des anomalies des organes génitaux.

Les pseudo-hermaphrodismes peuvent se voir dans certaines anomalies chromosomiques mais s'observent surtout dans les troubles de la synthèse de la testostérone ou dans la réceptivité des organes-cibles.

■ Dans nombre de cas, **les anomalies** sont beaucoup moins évocatrices, mais l'atrophie testiculaire est constante ; il reste à déterminer si elle est d'origine testiculaire ou hypothalamo-hypophysaire.

IV. – EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Ils ne sont pas tous demandés systématiquement car souvent longs et coûteux. De plus, suivant les circonstances, certains d'entre eux s'avèrent inutiles.

■ **Les dosages des gonadotrophines hypophysaires** sont, de loin, les plus importants puisqu'ils permettent le plus souvent de situer le niveau du déficit (hypophysaire ou testiculaire) :

– *Le dosage radio-immunologique des gonadotrophines* permet de doser séparément FSH et LH plasmatiques. Les normes varient suivant les laboratoires (mUI ou ng/ml) mais sont d'une bonne précision :

- un chiffre élevé de gonadotrophines signe la nature testiculaire de l'hypogonadisme ;
- un chiffre bas signe la nature hypophysaire chez l'adulte et après l'âge normal de la puberté.

■ **Les dosages des stéroïdes sexuels** visent à apprécier les possibilités de sécrétion du tissu leydigien.

Les dosages statiques urinaires (17-cétostéroïdes totaux, 17-OH-corticoïdes, déhydroépiandrostérone, et les fractions androstérone + étiocolanolone éventuellement) sont intéressants mais ont été remplacés par les dosages de la testostérone et de l'œstradiol plasmatiques.

Les épreuves dynamiques (stimulation testiculaire par les gonadotrophines chorioniques) permettent au mieux de juger des possibilités de réponse testiculaire et on a un grand intérêt lorsque les FSH-LH hypophysaires sont basses.

■ **Le spermogramme** doit être fait de façon systématique par un laboratoire spécialisé. Il permet de juger des possibilités de fertilité.

■ **Les examens cytogénétiques :**

– *Le test de Barr* permet, par l'analyse cytologique des cellules de frottis jugal, de mettre en évidence ou non la présence d'un corpuscule chromatinien. L'existence d'un tel corpuscule signifierait la présence d'au moins deux chromosomes X.

– *Le caryotype* est souvent indispensable permettant de détecter les anomalies chromosomiques globales ou les mosaïques. Il est important, toutefois, de noter qu'un caryotype normal n'exclut nullement la possibilité d'un testicule anormal.

■ **La biopsie testiculaire** n'est pas systématique, le plus souvent n'est réalisée que pendant l'intervention ; elle a surtout l'intérêt de préciser la nature des lésions et leur caractère global ou partiel.

Elle peut parfois soulever des problèmes psychologiques et même médico-légaux, certains sujets pouvant ultérieurement lui attribuer leur infertilité.

II – CLASSIFICATION DES HYPOGONADISMES

On appelle hypogonadisme, l'insuffisance primitive (ou secondaire) de la fonction testiculaire, qu'elle soit partielle ou totale. L'hypogonadisme est lié au défaut de sécrétion androgénique. Il ne doit pas être confondu avec la stérilité (liée au déficit de la fonction spermatique) ou avec l'impuissance (impossibilité de réaliser l'acte sexuel). Il est évident que bon nombre d'hypogonadismes s'accompagnent de stérilité et/ou d'impuissance.

D'une manière générale, l'insuffisance testiculaire peut être liée à une atteinte directe du testicule, elle s'accompagne alors constamment d'une élévation des gonadotrophines hypophysaires (après la puberté). Au contraire, l'insuffisance testiculaire peut être secondaire à un déficit hypophysaire, les gonadotrophines sont alors basses. Dans certains cas, l'hypogonadisme est de mécanisme plus complexe.

I. – HYPOGONADISMES HYPERGONADOTROPHIQUES

Les hypogonadismes hypergonadotrophiques sont les plus fréquents des hypogonadismes. L'atteinte est primitivement testiculaire. Ils sont en général diagnostiqués au moment de la puberté ou dans la période post-pubertaire car ils entraînent généralement un impubérisme avec eunuchoïdie.

En fait, l'aspect eunuchoïde n'est pas constant et dépend de la cause. Mais, la plupart du temps ces sujets sont de taille élevée, macroskèles, sans développement des caractères sexuels secondaires. Une gynécomastie est fréquente. Ailleurs, d'autres malformations permettent le diagnostic. Les différents types d'hypogonadismes hypergonadotropes sont :

- les anomalies chromosomiques : syndrome de Klinefelter et variantes,
- les syndromes associant atteinte testiculaire et anomalies somatiques.
- l'anorchidie et la cryptorchidie.

I. – SYNDROME DE KLINEFELTER

1° Généralités

a) Historique et limites du syndrome

C'est en 1942 que Klinefelter, Reifenstein et Albright ont décrit un syndrome associant une gynécomastie bilatérale, une atrophie testiculaire et une stérilité par azoospermie avec sclérohyalinose des tubes séminifères et hypergonadotrophinurie.

Dès 1945, Meller et Nelson montraient l'inconstance de la gynécomastie mais la fréquence de l'atteinte de la fonction leydigienne avec hypoandrisme.

La découverte d'un corpuscule chromatinien dans les noyaux cellulaires chez plus de 80 % de ces malades (Plunkett et Barr, 1956) allait faire croire pendant quelques années que les patients atteints de ce syndrome étaient génotypiquement femelles. Ce n'est qu'en 1959 que Jacob et Strong ont montré qu'il existait chez ces malades à chromatine positive une aberration des chromosomes sexuels de type XXY.

Depuis lors, on a décrit des syndromes de Klinefelter répondant à la description clinique princeps mais dont la caryotype est différent. D'autre part, bon nombre de sujets présentant un caryotype XXY ont une morphologie très différente de la forme classique. Le seul point commun est la constante anomalie testiculaire (J. Decourt a proposé le terme d'orchidodystrophie polygonosomique pour cette pathologie).

b) Fréquence

D'après Court-Brown (1964) cette anomalie est estimée à 0,2 % (c'est-à-dire 1 p. 500) de la population masculine, cette fréquence est plus élevée dans les institutions regroupant les débilés mentaux (0,45-2,38 % d'après Williams et jusqu'à 10 % d'après Forssman).

c) Facteurs étiologiques

L'âge avancé de la mère, d'autres anomalies chromosomiques familiales (trisomie 21), la gémellarité (facteur discuté) seraient des facteurs étiologiques possibles.

2° Description clinique

Le syndrome de Klinefelter typique est réalisé lorsque le tableau clinique correspond à la description originale des auteurs et s'associe à un caryotype XXY.

a) Circonstances de découverte

Le diagnostic est le plus souvent évoqué après la puberté qui survient à un âge normal ou parfois un peu retardé. La consultation de cet adolescent est motivée :

- par l'absence de développement des testicules,
- ou par une virilisation incomplète, notamment du système pileux,
- ou par une gynécomastie.

C'est parfois plus tardivement qu'un adulte consulte pour une stérilité ou des manifestations d'hypoandrisme.

Mais il n'est pas rare non plus que le diagnostic ne soit fait qu'à l'occasion d'un examen systématique chez un malade que n'ont pas inquiété les anomalies génitales. Rarement le diagnostic a pu être porté dans l'enfance du fait d'une épilepsie ou de troubles psychologiques.

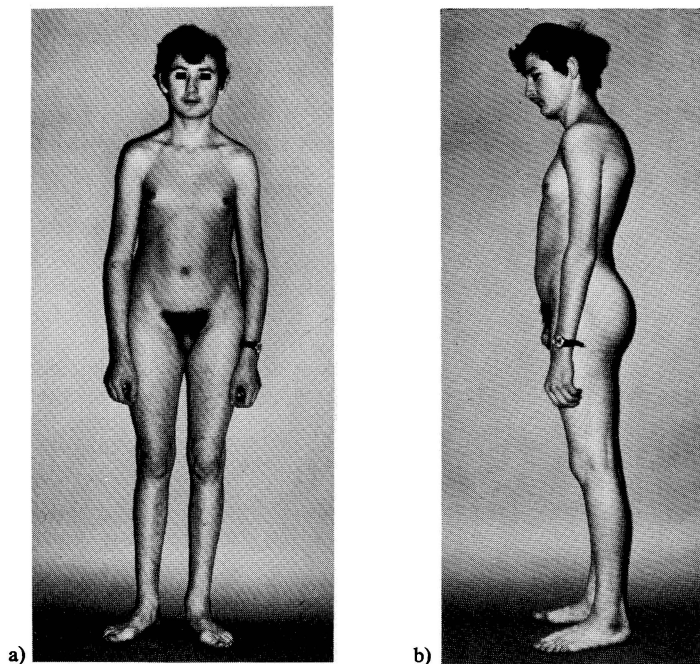


FIG. 96. – Hypogonadisme d'origine testiculaire : syndrome de Klinefelter.

a) De face. b) De profil.

b) Manifestations cliniques

■ **La morphologie** (fig. 96). L'aspect eunuchoïde est frappant dès le premier abord : sujet de grande taille dont la musculature est peu développée. Le diamètre bihuméral est inférieur au diamètre bitrochantérien.

Le type macroskèle est le plus fréquent : les membres inférieurs ont une longueur disproportionnée expliquant la grande taille alors que la longueur des membres supérieurs et, par conséquent, l'envergure sont normales.

■ **Les organes génitaux :**

– La petite taille des testicules est constante ; c'est le seul signe clinique qui ne manque jamais. Leur plus grande dimension n'excède pas 2 cm et leur consistance est souvent ferme parfois franchement dure, ils sont souvent insensibles. Les organes génitaux externes sont, au contraire, en général d'aspect sensiblement normal :

- la verge est bien développée généralement ;
- le scrotum plissé est pigmenté.

– Au toucher rectal, la taille de la prostate est le plus souvent normale.

■ **Les caractères sexuels secondaires :**

– L'examen du système pileux montre des anomalies inconstantes : barbe rare ou inexistante ; absence de pilosité thoracique ; pilosité pubienne triangulaire, de topographie féminine ; chevelure fine, souple, sans golfes frontaux.

Mais un tel aspect n'apparaît que quelques années après la puberté.



FIG. 97. – Organes génitaux dans un syndrome de Klinefelter.

– La **gynécomastie** existe dans 40 % des cas environ : bilatérale mais volontiers asymétrique, elle est en général évidente à l'inspection et à la palpation.

– Nous avons déjà signalé la **musculature faible**. Il faut insister sur la **répartition gynoïde de la graisse** (hanches, fesses). Quant à la **voix**, elle est souvent de tonalité élevée.

■ **La libido** est le plus souvent normale, parfois diminuée ; elle est dans la majorité des cas hétérosexuelle.

■ **Les manifestations extra-génitales :**

– **Les malformations somatiques** associées sont nombreuses et variées. Leur recherche doit être systématique : malformation des doigts : syndactylie, V^e doigt « crochu », brièveté des métacarpiens ; cubitus valgus ; implantation basse des cheveux ; voûte du palais ogivale ; hypertélorisme ; pied bot.

De plus, des malformations rénales ou cardiaques ne sont pas rares.

– **Le niveau intellectuel** est souvent médiocre, responsable de difficultés scolaires ; parfois même il s'agit d'une débilité mentale avec un Q.I. < 80. Il peut être normal, mais il faut toujours le comparer à celui du reste de la famille.

Les troubles du comportement sont assez fréquents : instabilité caractérielle et adaptation sociale malaisée. (L'EEG montre des anomalies inconstantes et non caractéristiques : tracé de type irritatif ou surchargé en ondes lentes de façon diffuse.)

Signalons que l'augmentation du nombre de chromosomes X semble être parallèle au degré de l'atteinte mentale (Ferguson-Smith) (fig. 98).

D'autre part on a décrit avec une plus grande fréquence que dans la population générale, des troubles de la fonction thyroïdienne, un diabète sucré, des dyslipidémies.

3^o **Examens paracliniques**

a) **Test de Barr**

La recherche des corpuscules chromatinien est positive dans le syndrome de Klinefelter comme chez la femme (test simple : il s'effectue couramment sur les cellules de la muqueuse buccale prélevées par simple grattage endo-jugal).

b) **Caryotype**

Il doit toujours être effectué car lui seul permet une observation directe de l'anomalie chromosomique XXY.

c) **Dosages hormonaux**

■ **Le dosage des gonadotrophines plasmatiques :**

– **L'hypergonadotrophinémie** traduit la réaction hypophysaire et l'insuffisance primaire du testicule. Les dosages séparés de FSH et LH montrent que c'est surtout FSH qui s'élève, ce qui reflète en pratique la prédominance des

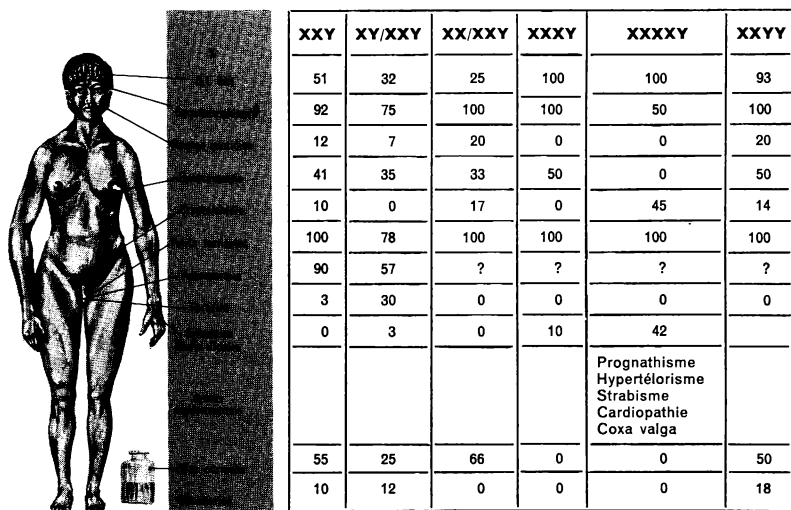


FIG. 98. – Pourcentage de certaines manifestations chez des jeunes malades atteints d'un syndrome de Klinefelter à chromatine sexuelle positive selon le caryotype (d'après Ferguson-Smith, modifié).

altérations tubulaires du testicule (l'élévation de LH dépend du degré de l'atteinte leydigienne).

■ La fonction leydigienne :

– Le dosage des 17-cétostéroïdes urinaires fournit des résultats d'intérêt médiocre : le plus souvent abaissés, ils peuvent être normaux dans de rares cas.

– Le dosage de la testostérone plasmatique est d'intérêt plus grand, son taux est abaissé en général mais inconstamment.

– L'épreuve de stimulation par les gonadotrophines chorioniques (HCG) entraîne une augmentation du taux de testostérone plasmatique nettement plus faible que chez le sujet normal.

■ La spermatogenèse. L'azoospermie est la règle, le sperme est peu abondant et pauvre en fructose.

4° Examen histologique du testicule

Il n'est pas indispensable au diagnostic. La biopsie testiculaire montrerait trois types d'anomalies :

– Les tubes séminifères sont acellulaires et complètement hyalinisés. Les fibres élastiques sont absentes. Il n'y a pas de spermatogenèse et seules les

cellules de Sertoli sont présentes. Cependant, dans certains cas, la spermatogénèse paraît respectée avec présence de spermatozoïdes : c'est le cas de mosaïques ;

– *Le tissu leydigien* est hyperplasique, il forme des amas pseudo-adénomateux mais les cellules sont pauvres en matériel lipidique ;

– *L'interstitium* est envahi par un processus de sclérose.

Ces lésions semblent apparaître progressivement au moment de la puberté et le rôle de l'élévation de FSH dans le déclenchement et l'aggravation des lésions est discuté.

5° Formes cliniques

Le syndrome d'hypogonadisme tel que l'avait décrit Klinefelter peut être beaucoup moins typique tout en correspondant à un caryotype XXY.

Par ailleurs, la morphologie peut être tout à fait semblable mais le caryotype différent. C'est assez souligner que dans le cadre des hypogonadismes génétiques, il est difficile actuellement de s'accorder sur une définition précise.

Nous entendons donc sous le terme de syndrome « klinefelterien » toutes les formes symptomatiques à caryotype XXY et tous les aspects morphologiques semblables, même si le caryotype est différent.

a) Syndrome klinefelterien à caryotype XXY mais de morphologie atypique

Parmi ces aspects, il faut insister sur ceux où la morphologie, l'intelligence, l'activité sexuelle sont normales. Seuls existent une atrophie testiculaire bilatérale et une stérilité par azoospermie.

D'autres aspects sont possibles mais dans certains cas, ce sont les anomalies somatiques qui attirent l'attention : coarctation aortique, reins en fer à cheval, anomalies broncho-pulmonaires.

Deux points particuliers à souligner : la fréquence des troubles de la glycorégulation (diminution de la tolérance glucidique ou diabète patent) et la prédisposition au cancer du sein (Jackson et coll.).

b) Formes selon le caryotype

La forme typique, la plus fréquente, du syndrome de Klinefelter est celle où l'anomalie caryotypique est XXY. En général, les caryotypes complexes comportant plus d'un X surnuméraire s'accompagneraient d'un tableau clinique plus sévère. Au contraire, les mosaïques comportant le caryotype normal XY donneraient des formes plus proches de la normale.

6° Traitement

Le traitement du syndrome de Klinefelter consiste en une hormonothérapie substitutive à vie, basée sur l'administration d'androgènes par voie i.m. (produits à effet prolongé).

Le traitement n'est pas souhaitable dans tous les cas et n'est possible qu'au cas où le niveau intellectuel est suffisant. De plus, la libido du malade et son désir d'être traité interviennent de façon majeure.

Si une décision thérapeutique est prise, il faut savoir que si les résultats sont en général bons sur le plan physique (virilisation) et psychologique il n'en est pas de même pour l'infertilité qui persiste. De plus, certains accidents (délinquance) peuvent se produire chez des sujets qui acquièrent des désirs sexuels sans inhibitions psycho-sociales.

II. – SYNDROMES ASSOCIANT HYPOGONADISME ET ANOMALIES SOMATIQUES (MAIS SANS ANOMALIES DU CARYOTYPE)

Ces syndromes associent à un degré variable un aspect eunuchoïde et des anomalies portant sur les organes génitaux externes.

Le déficit testiculaire s'accompagne ici également d'une hypersécrétion de gonadotrophines.

– *Le syndrome de Klinefelter XY* : il s'agit de sujets correspondant à la description clinique du syndrome, mais chez lesquels on ne met pas en évidence d'anomalies du caryotype (ni au niveau de la peau, ni dans le sang ou les testicules).

– *La dystrophie myotonique de Steinert* : ce sont des sujets atteints de dystrophie musculaire progressive avec golfes frontaux, cataracte, et hypogonadisme.

III. – SYNDROMES TESTICULAIRES PURS

1° Congénitaux

Dans un certain nombre de cas, l'anomalie testiculaire est isolée et correspond à une anorchidie ou à une cryptorchidie bilatérale.

– **L'anorchidie**. Parfois découverte dans l'enfance, l'anorchidie est le plus souvent évoquée devant un impubérisme avec eunuchoïdie.

L'examen clinique ne permet pas de découvrir de testicules dans les bourses ou les canaux inguinaux. La laparotomie exploratrice ne révèle pas non plus la présence de tissu testiculaire. Étant donné le développement « mâle » du sujet, il est évident que ce tissu testiculaire a existé à un moment donné au moins au cours de la vie fœtale, mais a complètement disparu sans qu'on puisse trouver d'étiologie.

– **La cryptorchidie** (testicules mal descendus). La cryptorchidie ou ectopie testiculaire atteint de 4 à 10 % des nouveaux-nés mâles mais la fréquence n'est que de 2 % à la puberté.

■ **L'étiologie** de ce syndrome est peu connue, mais il est indiscutable qu'il existe une prédisposition génétique et familiale.

■ **Clinique**. Il faut distinguer trois degrés de gravité décroissante :

– Le testicule non descendu intra-abdominal ou à l'orifice profond du canal inguinal.

– Le testicule mal descendu dans le canal inguinal.

– Le testicule ectopique à l'orifice externe du canal inguinal, pubien, périnéal.

La distinction entre ectopie vraie et testicule mobile est importante pour le pronostic et surtout pour éviter une intervention abusive. L'enfant doit être examiné en position couchée puis debout, détendu, dans une pièce chaude. On appréciera, l'abaissement ou non du testicule sous traction douce ainsi que les caractères des testicules (volume, consistance, sensibilité). En cas d'ectopie vraie, il est important de rechercher d'autres anomalies associées en particulier celles pouvant faire évoquer une pathologie dysgonosomique. L'ectopie testiculaire est en effet souvent en rapport avec un syndrome de Klinefelter (ou une de ses variantes), avec un hypogonadisme d'origine hypothalamo-hypophysaire. Ce n'est qu'après une étude clinique soigneuse qu'on peut parler de syndrome testiculaire pur.

■ **Traitement :**

– **Traitement médical.**

On propose une injection de 1000 à 1500 unités par semaine de gonadotrophines chorioniques pendant trois semaines.

Son efficacité est variable, mais il s'agit d'un test simple, sans danger, permettant habituellement la descente d'un testicule mobile.

– **Traitement chirurgical.**

Après échec du traitement médical le traitement chirurgical s'impose. Il doit être confié à un chirurgien entraîné à ce type d'intervention. En effet, ce geste n'est pas simple et d'autant moins que l'enfant est opéré plus tôt. La cryptorchidie unie ou bilatérale, opérée ou non prédispose à l'infertilité et au cancer du testicule. C'est avec l'espoir de minimiser ces risques que l'intervention doit être systématique.

Classiquement, l'intervention se fait entre 5 et 7 ans mais un certain nombre d'équipes propose des interventions plus précoces.

2° **Hypogonadisme acquis d'origine testiculaire**

■ **Les traumatismes** peuvent être discrets et dans ce cadre, on range les traumatismes chirurgicaux qui peuvent aussi léser le testicule par l'intermédiaire d'une ischémie (intervention portant sur le cordon spermatique lors d'une cure de cryptorchidie par exemple).

■ **Les irradiations** de la région inguino-pelvienne.

■ **Les infections.** La syphilis n'est plus en cause de même que la gonococcie. Par contre, les infections à virus gondadotropes et plus particulièrement les *oreillons post pubertaire*, peuvent être causes d'hypogonadisme.

■ **Les médicaments cytotoxiques.** Bien que ces drogues frappent de façon presque élective la fonction spermatogénétique, un certain nombre d'atteintes leydigiennes ont été signalées : cyclophosphamide (*Endoxan*), vincristine (*Oncovin*)...

II. – HYPOGONADISMES HYPOGONADOTROPES D'ORIGINE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE

I. – CONGÉNITAUX

Tout déficit en gonadotrophines entraîne, au moment de la puberté, un impubérisme et habituellement un eunuchoïdisme. Toutefois, la réalité est moins simple et il faut distinguer deux types d'hypogonadismes avec insuffisance en gonadotrophines :

- Ceux qui répondent au schéma ci-dessus, tel le syndrome de Kallmann-de Morsier et les insuffisances apparemment idiopathiques.
- Ceux qui s'intègrent dans un contexte polymalformatif où le déficit hypothalamo-hypophysaire n'est finalement qu'un des éléments d'un tableau sévère.

1° *Hypogonadismes d'origine haute apparemment isolés*

■ **Le syndrome de Kallmann-de Morsier.** Il s'agit d'un tableau assez typique où l'hypogonadisme s'associe à une anosmie en rapport avec une agénésie du rhinencéphale. L'hypothalamus ne peut sécréter mais l'antéhypophyse

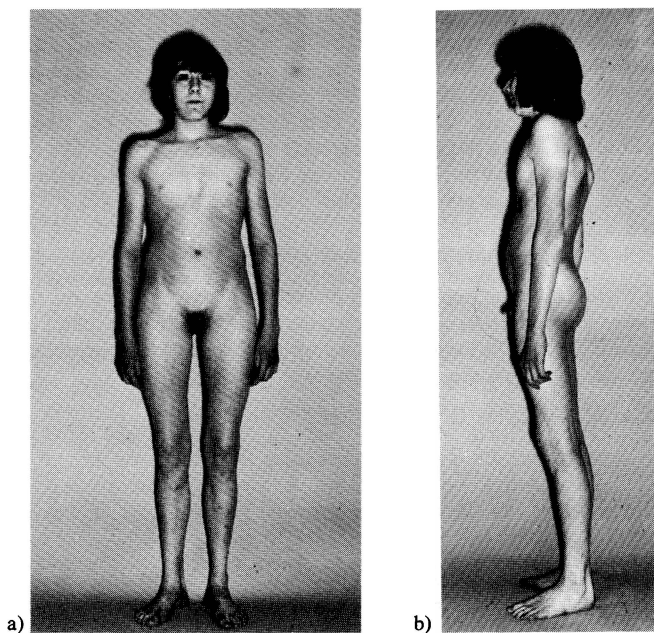


FIG. 99. – *Hypogonadisme d'origine hypothalamo-hypophysaire : syndrome de Kallmann-de Morsier.*

a) De face. b) De profil.

reste stimuable. Le traitement par injections de gonadotrophines humaines, de façon séquentielle permet de stimuler le testicule, et parfois d'obtenir une spermatogénèse. La spermatogénèse semblerait pouvoir être obtenue aussi grâce à l'utilisation de pompe délivrant de façon pulsatile de la LHRH. De toute façon une masculinisation sera provoquée par une androgénothérapie.

■ **Le syndrome des « eunuques fertiles ».** Le déficit est hypophysaire : ces malades ne peuvent sécréter de LH en quantité suffisante. L'injection de LRH permet de réparer ce déficit. Dans un certain nombre de cas, ces patients peuvent avoir une spermatogénèse susceptible d'aboutir à la fécondation (bien que le déficit androgénique leur confère un aspect eunuchéoïde, d'où le nom d'« eunuques fertiles » qui leur a été attribué).

**Tableau L – Hypogonadismes hypogonadotrophiques
avec malformations (petite taille).**

	Anomalies chromosomiques	Anomalies gonadiques	Anomalies somatique
<i>Turner mâle (Bonnevie-Ullrich)</i>	Normaux ou mosaïque XY/XO ou délétions de l'Y	Testicules souvent aplasiques ou ectopiques	Petite taille Cou court Cubitus valgus Anomalies thoraciques Anomalies des mains Palais ogival Anomalies des arcs aortiques, des reins
<i>Noonan</i>	0	(Idem Turner)	Anomalies du cœur droit et des gros vaisseaux
<i>Prader-Willi</i>	?	Cryptorchidie bilatérale	Nanisme Obésité Hypotonie musculaire Acromicrie Débilité
<i>Laurence-Moon-Biedl</i>	0	Petits testicules	Petite taille Obésité Rétinite pigmentaire Polydactylie Débilité
<i>Babinski-Fröëlich</i>	0	Petits testicules	Obésité Diabète insipide

■ **Les insuffisances apparemment idiopathiques.** Quelquefois elles portent uniquement sur les gonadotrophines et réalisent un syndrome eunuchoïde, mais le plus souvent elles s'intègrent dans le cadre de déficits plus globaux pour réaliser le *nanisme hypophysaire* car l'absence de STH ne permet qu'une croissance réduite.

2° Insuffisances gonadiques hypogonadotropes avec contexte polymalformatif

Dans ces cas, il est quelquefois possible de noter une anomalie chromosomique, mais force est de noter que la plupart du temps ce sont les anomalies somatiques qui permettent de poser le diagnostic. Le déficit en gonadotrophines est d'intensité variable selon le syndrome.

II. – ACQUIS

■ **Les tumeurs de la région.** Ce sont le plus souvent des tumeurs intra-sellaires (adénomes somatotropes, adénomes chromophobes, adénomes à prolactine). Cependant, certaines tumeurs supra-sellaires notamment les crâniopharyngiomes peuvent être en cause soit directement (atteinte des centres gonadotropes), soit indirectement (hypersécrétion de prolactine).

■ L'hydrocéphalie, peut aussi parfois s'accompagner d'un hypogonadisme hypogonadotrophique.

■ **Les maladies de système à localisation « haute »** sont aussi classiques qu'exceptionnelles (sarcoïdose, histiocytose, infiltrations leucémiques, etc.).

■ **Les médicaments sont la première cause d'hypogonadisme par blocage hypothalamo-hypophysaire :**

- Les œstrogènes à forte dose (pour cancer de la prostate par exemple).
- Surtout, les *neuroleptiques* qui inhibent le système dopaminergique : sulpiride surtout, réserpine, chlorpromazine, alpha-méthyl dopa, etc.

■ **Hypogonadismes lors des maladies générales**

– Toutes les *maladies générales graves* peuvent s'accompagner d'un hypogonadisme. De même, celles qui s'accompagnent d'une dénutrition importante.

– Les *maladies hépatiques* sont souvent en cause car elles entraînent un déficit dans le catabolisme des œstrogènes. Il en est ainsi dans les cirrhoses, en particulier alcooliques (rôle toxique de l'alcool ?).

– Les *maladies neurologiques*. Toutes celles qui frappent le système nerveux au niveau pelvien peuvent entraîner une atrophie testiculaire (compressions médullaires, syndromes de la queue de cheval (+ + +), myélopathies, maladies dégénératives, etc.).

– Les *maladies métaboliques :*

- l'hémochromatose frappe à la fois les testicules et l'hypophyse.
- le diabète sucré entraîne souvent une impuissance qui peut être d'origine vasculaire, neurologique, psychique, mais très rarement hormonale.

III. – PSEUDOHERMAPHRODISMES MASCULINS

L'accomplissement d'un phénotype masculin nécessite plusieurs conditions : un génotype mâle, l'existence de gonades mâles différenciées : les testicules, une sécrétion de l'androgène actif : la testostérone et une réceptivité périphérique à celle-ci.

On parle de pseudo-hermaphrodisme masculin lorsque le testicule fœtal n'a pas permis la différenciation masculine soit par défaut de sécrétion, soit par insensibilité périphérique.

I. – DÉFICITS EN TESTOSTÉRONE

a) Anomalies de la synthèse de la testostérone

- Les dérivés Mullériens régressent normalement.
- Les anomalies de l'organogenèse sont de gravité variable allant du simple hypospade à la réalisation d'un phénotype féminin.
- La réceptivité périphérique aux androgènes est normale.

b) Déficits en cellule de Leydig

Les caractéristiques sont identiques à celles observées lors d'un déficit enzymatique. Le diagnostic est fait par la biopsie testiculaire montrant une absence de cellule de Leydig.

Tableau LI – Causes génétiques des hypogonadismes par anomalie métabolique portant sur la testostérone.

		Organes touchés	Organes génitaux externes	Génétique
Défaut dans la synthèse des androgènes	20-22desmolase (Prader-Gurtner 1957)	Surrénales	Féminins	Autosomique Récessif
	3-béta-déhydrogénase (Bongiovanni 1961)	Gonades	Ambigus	Autosomique Récessif (?)
	17-alpha-OH-déhydrogénase (Biglieri 1966)	Surrénales	Féminins	Lié à l'X
	17-20-desmolase (Zachman 1972)	Gonades	Ambigus	Autosomique dominant ou lié à l'X
	17-béta-OH-déhydrogénase (oxydoréductase) (Gaez 1971)	Gonades	féminins ou ambigus	Autosomique dominant ou lié à l'X

II. – INSENSIBILITÉ PÉRIPHÉRIQUE AUX ANDROGÈNES

Ces pseudo-hermaphrodismes relèvent théoriquement et dans la réalité de deux mécanismes : anomalie du récepteur cytosolique aux androgènes, déficit isolé en 5-alpha-réductase.

■ **La forme la plus complète** est représentée par le syndrome de Morris ou syndrome du testicule féminisant.

C'est une maladie héréditaire récessive, liée au chromosome X donc transmise par les femmes à 50 % de leur descendance mâle.

L'insensibilité périphérique par déficit en récepteurs est totale. Chez ces sujets au génotype mâle, ayant des testicules et une sécrétion de testostérone élevée, le phénotype est féminin.

Il n'y a pas eu de différenciation masculine durant l'embryogenèse, ni de virilisation à la puberté. Par contre, la sécrétion de facteur anti-Mullerien est responsable de l'absence d'utérus et de trompes. Leur morphologie est féminine avec des seins, mais il n'y a pas de développement du système pileux, l'aménorrhée est complète, le vagin est court. Les gonades sont intra-abdominales parfois inguinales (rechercher des antécédents d'intervention pour une « hernie » dans l'enfance). Les organes génitaux internes ne sont représentés que par des reliquats Wolffiens. Sur le plan hormonal la testostérone est élevée ainsi que l'œstradiol à la fois par sécrétion testiculaire et surtout par conversion hépatique de la testostérone. La LH plasmatique est élevée (insensibilité au rétrocontrôle négatif de l'hypothalamo-hypophyse), alors que la FSH est normale (probable sécrétion normale d'inhibine par les cellules de Sertoli).

On conseille en général l'ablation des gonades (du fait du risque de dégénérescence), suivie d'un traitement substitutif par œstrogènes et progestérone).

■ **Les formes incomplètes** relèvent des deux mécanismes cités plus haut : anomalie du récepteur des androgènes type 1, déficit en 5-alpha-réductase type 2.

– *Type 1* : il s'agit d'un tableau de différenciation masculine incomplète à la naissance avec souvent ectopie testiculaire et gynécomastie pubertaire. Il s'agit là aussi d'une transmission génétique récessive liée à l'X.

Cliniquement le tableau est de gravité variable depuis le simple hypospade jusqu'à un syndrome proche du testicule féminisant. De nombreux auteurs ont attaché leur nom à ces syndromes (Lubs, Gilbert Dreyfus, Refenstein, Rosewater...) qui se différencient par l'importance de l'atteinte.

– *Type 2* : de description plus récente (Imperator-Mc Ginley) il s'agit d'une maladie à transmission autosomique récessive.

Le développement des dérivés Wolffiens (épididymes, déférents, vésicules séminales) est normal car non dépendant de la 5-alpha-réduction de la testostérone, alors que les organes génitaux externes sont plus ou moins touchés.

À la puberté il y a développement de la musculature, modification de la voix et du comportement, croissance de la verge sans gynécomastie. Les taux hormonaux sont normaux si ce n'est l'abaissement du taux de la dihydrotestostérone.

III. – DÉFICIT EN FACTEUR ANTI-MULLERIEN

Le testicule sécrétant normalement des androgènes, il y a développement des organes génitaux de type masculin. L'absence de facteur anti-Mullerien se traduit par une persistance des dérivés donnant des organes génitaux internes féminins. Il y a donc chez un même individu coexistence d'organes génitaux internes masculins et féminins (on ne peut parler d'hermaphrodisme vrai car il n'y a pas d'ovaire). La découverte de cette anomalie est fortuite et ne retentit pas sur la fécondité.

IV. – LE TRAITEMENT

Le traitement des pseudohermaphrodismes est chirurgical visant soit à corriger des disgrâces, soit à orienter définitivement vers une différenciation masculine ou féminine.

Les indications dépendent de l'aspect des organes génitaux externes, du sexe déclaré et de l'âge du sujet. En effet une correction à tout prix vers le sexe génétique risquerait d'entraîner des désordres psychologiques inacceptables.

B. – STÉRILITÉ

I. – INTRODUCTION – GÉNÉRALITÉS

On parle de stérilité conjugale après 18 mois à 2 ans de rapports normaux et infructueux chez un couple dont la conjointe n'est soumise à aucun moyen contraceptif.

La fécondité des couples à fréquence moyenne de 2 à 3 rapports par semaine est la suivante (Malinas) :

- 60 % de grossesse après 6 mois de rapports ;
- 80 % de grossesse après un an ;
- 90 % de grossesse après 18 mois.

La stérilité touche en moyenne 10 % des couples en France mais ce pourcentage varie avec l'âge de la femme :

- 3 % de stérilité si la partenaire est âgée de 20 ans ;
- 6 % si elle a 25 ans ;
- 10 % dès qu'elle atteint la trentaine.

On estime que 40 % environ des stérilités conjugales sont dues à l'homme. Ce problème de stérilité masculine est complexe et décevant car souvent on ne peut lui opposer aucune thérapeutique efficace.

II. – CONDUITE A TENIR DEVANT UN HOMME VENANT CONSULTER POUR STÉRILITÉ

■ **L'homme vient consulter généralement dans 3 circonstances différentes :**

– Soit qu'il se sache atteint d'une cause évidente de stérilité, parfois visible dès le premier examen : par exemple cryptorchidie majeure...

– Soit qu'il vienne consulter pour infertilité, alors que sa femme est suivie par le gynécologue.

– Enfin, il peut être adressé par le gynécologue de la femme qui conclut à la négativité de l'enquête chez celle-ci : courbe thermique normale, ovulation normale et le test de Huhner met en cause une anomalie du sperme.

■ **L'examen dans tous les cas, doit être mené dans un ordre rigoureux :**

– **L'interrogatoire** précisera :

– *Les possibilités sexuelles* : érection ou non, éjaculation ou non, fréquence des rapports, s'il y a pénétration ou non.

– *Les antécédents génitaux* : rechercher un hypospadias ou une cryptorchidie opérés, une cure de hernie ou d'un varicocèle.

– *Les caractères de la puberté* (date, déroulement).

– *Les antécédents familiaux* d'avortement à répétition chez la mère ou de maladies générales (diabète par exemple...).

– *Ne pas oublier de fouiller dans les antécédents* à la recherche d'une paternité d'une autre conjointe, et demander si la partenaire a eu des enfants d'un autre conjoint. Bref, un interrogatoire « policier » s'impose et il faut savoir prendre son temps.

– **L'examen physique** doit être local et général :

– *L'examen local de l'appareil uro-génital complet :*

– la verge : taille, cicatrice d'hypospadias...

– Les testicules. Il faut apprécier 4 caractères : leur siège, leur volume, leur consistance qui doit être ferme et leur sensibilité normale ; un testicule mou, petit ou insensible à la palpation est sûrement pathologique.

– Palper l'épididyme (la tête, le corps et la queue) à la recherche d'un signe de rétention du sperme qui se traduit par une hypertrophie de la tête de l'épididyme.

– Palper le déférent et s'assurer de son existence.

– Faire un toucher rectal afin de palper la prostate et les vésicules séminales.

– *Terminer par un examen général* en appréciant la taille, le poids et surtout tenter de fixer le *coefficient d'andrisme* d'après l'aspect de la barbe, de la pilosité, des diamètres biacromial et bitrochantérien, recherche d'une gynécomastie, etc...

■ **L'examen du sperme** est essentiel, indispensable et se résume pratiquement au *spermogramme* (voir tests p. 531).

Il est capital d'insister sur la nécessité d'un laboratoire fiable car il est difficile de lire un spermogramme. Il faut savoir demander au moins deux spermogrammes séparés par un intervalle de plus de 74 jours (durée normale d'une spermatogenèse).

Les valeurs normales de ces paramètres sont très variables d'un individu à l'autre et n'ont qu'une valeur statistique, donc il faut être très prudent dans l'interprétation des résultats.

■ **Les dosages plasmatiques** de la testostérone, de la FSH, de la prolactine, complètent le bilan initial.

Avec les données de l'examen clinique, du spermogramme et les dosages hormonaux on est en mesure d'établir le diagnostic étiologique dans la majorité des cas.

III. – DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Il est toujours malaisé de proposer une classification des différentes causes de l'infertilité masculine. Pour la clarté du sujet, nous proposons une classification d'après les données du spermogramme.

1° *Azoospermies*

On distingue classiquement les azoospermies excrétoires et sécrétoires.

Tableau LII – Causes des azoospermies.

Azoospermies excrétoires

- *Causes congénitales :*
 - Oblitération du rete testis
 - Non-coaptation épiddidyme – globus major
 - Absence :
 - de déférents
 - d'épididymes
 - de vésicules séminales
- *Causes acquises :*
 - Traumatismes
 - Séquelles de chirurgie (ectopie testiculaire, hydrocèle vaginale, hernie inguinale)
 - Infections (tuberculose, gonococcie)

Azoospermies sécrétoires

- *Causes congénitales :*
 - Anorchidie
 - Cryptorchidie bilatérale
 - Anomalies du caryotype
 - Syndrome de Del Castillo (aplasie germinale)
- *Causes acquises :*
 - Infections (oreillons)
 - Toxiques (alcool, drogues)
 - Irradiations
 - Médicaments (antimitotiques)

a) Les azoospermies excrétoires

■ **Le diagnostic est basé sur :**

- L'interrogatoire : parfois antécédents d'intervention chirurgicale ou d'infection génitale (tuberculose, gonococcie, germes banals).
- L'examen clinique : testicules normaux, épидидymes distendus, rétention du globus major.
- Les dosages hormonaux (testostérone, FSH) : normaux.
- Le spermogramme : azoospermie.
- La biopsie testiculaire : image histologique normale.

■ **On distingue :**

- *Les azoospermies excrétoires congénitales* : oblitération du rete testis, manque de coaptation entre globus major et corps de l'épididyme, absence congénitale de déférents, des épидидymes, des vésicules séminales...
- *Les azoospermies acquises* :
 - chirurgicales traumatiques (à la suite d'une cure de hernie, d'une hydrocèle, d'une ectopie testiculaire, ou d'une torsion de testicules) ;
 - infectieuses (germes banals et surtout la tuberculose et la gonococcie qui déterminent une obstruction de l'épididyme ou du déférent).

■ **Leur traitement est chirurgical**, dans la mesure du possible.

b) Les azoospermies sécrétoires

Dans ces cas, le testicule lui-même est atteint.

■ **Le diagnostic est basé sur :**

- L'interrogatoire : parfois antécédents d'ectopie testiculaire ou de retard pubertaire.
- L'examen clinique : testicules petits ou absents, souvent normaux.
- Les dosages hormonaux perturbés selon l'étiologie.
- Le spermogramme : azoospermie.
- La biopsie testiculaire : image histologique anormale, avec atteinte de la spermatogenèse.

■ **On connaît de nombreuses formes d'azoospermies sécrétoires**, elles sont toutes des dysgénésies testiculaires.

- **Formes congénitales :**

- Anorchidie congénitale ou acquise après cure de hernie inguinale bilatérale ou cryptorchidie chez l'enfant.
- Maladie de Klinefelter typique avec son caryotype XXY ou une de ses mosaïques XY/XXY, XXXXY, etc.
- D'autres anomalies du caryotype (chez 15 % des sujets azoospermes).
- Le syndrome d'aplasie germinale appelé *syndrome de Del-Castillo* : à la biopsie, il existe des cellules de Leydig normales, des tubes et des cellules de Sertoli normaux, mais aucun élément germinal.
- Cryptorchidie uni ou bilatérale.
- L'hypogonadisme hypogonadotrophique, c'est-à-dire d'origine haute, hypothalamo-hypophysaire : c'est la seule cause curable pratiquement, mais elle est assez rare. Parfois, la cause est facile à mettre en évidence (tumeur,

infection de la région hypothalamo-hypophysaire) ; mais plus souvent on parle d'hypogonadisme hypogonadrotrophique pur, idiopathique.

– **Formes acquises :**

– L'orchite ourlienne est responsable d'azoospermie quand elle est bilatérale et survient après la puberté. La biopsie testiculaire est nécessaire pour établir le pronostic dans ce cas.

– L'hyperprolactinémie s'accompagne souvent d'une impuissance, son rôle dans la stérilité isolée n'est pas prouvé.

– Enfin, les causes toxiques deviennent de plus en plus fréquentes ; elles sont de deux sortes :

– *Les irradiations* : des études ont montré que si la dose reçue est ≤ 600 rad environ, il persiste certaines cellules souches (gonies) et le processus peut être réversible.

Si la dose est ≥ 600 rad, l'azoospermie est définitive.

– *Les médicaments* : ce sont surtout les antimétaboliques (cyclophosphamide, vincristine) la colchicine, la nitrofurantoïne.

– Enfin, la fumée de marijuana provoquerait une azoospermie réversible.

Avant l'utilisation de la radiothérapie ou d'antimétaboliques il est souhaitable de congeler du sperme du patient.

2° *Oligoasthénospermies*

Les oligoasthénospermies sont les anomalies du sperme les plus fréquentes et elles relèvent de nombreuses causes. Elles sont plus souvent responsables d'hypofertilité que de stérilité absolue. Quand le mari est oligosperme on retrouve souvent une cause d'hypofertilité chez la femme et c'est l'association de ces deux troubles qui est responsable de la stérilité du couple.

■ **Le varicocèle** associé à 35 % environ des stérilités masculines. Il siège dans 95 % des cas à gauche, l'explication en est anatomique. Quand il est bilatéral, il prédomine à gauche. Parfois, il est évident ; ailleurs, il peut être discret et passer facilement inaperçu à l'examen clinique. D'où la règle d'examiner le malade debout, puis couché, enfin de le réexaminer debout. Les formes infra-cliniques peuvent être décelées par thermographie. La formule du spermogramme d'un varicocèle associe la triade de MacLeod : oligospermie + asthénospermie + formes immatures de spermatozoïdes à têtes effilées, à laquelle on ajoute une quatrième anomalie (David) la pièce intermédiaire est caractérisée par la présence d'inclusions cytoplasmiques ou l'angulation des flagelles. Le mécanisme physiopathologique de l'atteinte spermatique dans le varicocèle n'est pas évident ; trois théories tentent de résoudre ce problème :

– *La théorie toxique* par reflux de corticoïdes dans la veine rénale gauche.

– *La théorie thermique* : l'augmentation de la chaleur locale par dilatation veineuse serait en cause.

– *La théorie anoxique* : le sang veineux étant moins riche en O_2 .

Le varicocèle existe aussi chez l'homme parfaitement fécond, c'est pourquoi sa responsabilité dans la stérilité est discutée même niée par certains. Le traitement du varicocèle se résume à la chirurgie : ligature des veines spermatiques avec biopsie testiculaire. On observe inconstamment une amélioration du spermogramme et même dans cette hypothèse, inconstamment aussi une grossesse.

■ **La cryptorchidie** : sa fréquence dans la stérilité masculine est estimée à 35 % pour Michelson, 24 % pour Netter, 21 % pour Norlander. Elle peut être méconnue et passer totalement inaperçue quand la descente testiculaire a eu lieu dans la 1^{re} enfance. Une biopsie testiculaire s'avère utile ici dans un but pronostique.

■ **Les infections** : ce sont surtout des infections chroniques, en particulier les épидидymites gonococciques, tuberculeuses ou les prostatites. Le rôle d'infections à mycoplasme a été évoqué.

■ **Les auto-immunisations** se conçoivent facilement quand on sait que la tête du spermatozoïde contient plusieurs enzymes antigéniques : hyaluronidase, trypsine... De multiples essais thérapeutiques ont été infructueux jusqu'à ce jour. Ce diagnostic peut être suspecté s'il existe une agglutination des spermatozoïdes et une notion de lésion des voies génitales dans les antécédents. La preuve sera apportée par la mise en évidence d'anticorps anti-spermatozoïdes agglutinants et/ou cytotoxiques dans le sérum et le liquide séminal.

■ **Les causes endocriniennes et métaboliques** sont :

– Le diabète d'où la règle de prescrire une courbe d'HGP en particulier s'il s'agit de sujets obèses.

– L'obésité seule, en particulier quand elle est importante. Une réduction pondérale amène dans la majorité des cas une amélioration du spermogramme.

– Les dénutritions et les états de maigreur.

– L'éthylisme a été incriminé.

■ **Les anomalies du caryotype** déterminent classiquement une azoospermie (Klinefelter). L'oligospermie se voit dans les cas de mosaïques XXY/XY, et d'autres anomalies du caryotype (d'autant plus fréquentes que l'oligospermie est plus grave).

■ **Les causes indéterminées.** Enfin, dans bien des cas, l'enquête ne retrouve aucune cause à l'oligospermie.

3° Polyzoospermies

Les polyzoospermies sont définies par la présence de plus de 200 millions de spermatozoïdes par ml de sperme.

On en distingue deux sortes :

– Les *polyzoospermies dites physiologiques* qui se voient chez des hommes ayant un coefficient d'andrisme élevé, de gros testicules...

– Les *polyzoospermies pathologiques* s'associent souvent à un petit volume d'éjaculation et une diminution de la quantité de fructose. Il existe souvent une agglutination des spermatozoïdes facile à mettre en évidence ; elle serait d'origine immunologique.

IV. – TRAITEMENT

1° Principes à respecter avant tout traitement

– Ne jamais proposer un traitement sans bilan de la conjointe par le gynécologue afin d'éliminer chez elle une cause de stérilité (par exemple, anovulation, trompes imperméables...).

– Tout traitement doit obéir à deux impératifs : il ne doit pas être trop court, et surtout jamais inférieur à 74 jours, durée de la spermatogenèse ; et il ne doit pas être trop long : savoir interrompre le traitement si on n'obtient pas de résultats après un délai raisonnable.

– Deux erreurs sont à éviter : erreur par défaut : méconnaître une cause curable ; erreur par excès : traiter pendant des années une insuffisance tubulaire irréversible ou une anomalie monomorphe du spermogramme ou une azoospermie excrétoire inopérable.

Il existe trois sortes d'hommes stériles :

- les incurables d'emblée : l'insémination artificielle avec le sperme d'un donneur ou l'adoption peuvent être proposées ;
- ceux chez lesquels on retrouve une étiologie curable ;
- ceux qui ne présentent aucune orientation étiologique.

2° Moyens thérapeutiques et leurs indications

a) La chirurgie

■ La chirurgie des voies excrétrices :

- *Indication* : toutes les azoospermies excrétoires curables.
- *Les types d'intervention* sont nombreux selon l'anomalie. La plus commune est l'anastomose épiddymo-déférentielle.
- *Le pronostic* est en général très mauvais dans les formes congénitales ($\leq 10\%$ de succès) dû peut-être à la sclérose. Il est meilleur dans les anomalies acquises : l'anastomose épiddymo-déférentielle donne 30 % de succès environ.

■ La chirurgie du varicocèle est celle qui donne les meilleurs résultats.

– Les auteurs donnent actuellement la préférence à la ligature haute de la veine spermatique (par voie curale) avec toujours une biopsie testiculaire per-opératoire. Une hospitalisation d'une semaine environ est nécessaire. Les complications post-opératoires sont très rares : hydrocèle quelquefois sans gravité.

– *Résultats*. On surveille le spermogramme tous les 4 mois. Les pourcentages d'amélioration du sperme sont de l'ordre d'environ 60 % dans un délai variable entre 2 mois et 2 ans après l'intervention, mais seulement 30 % de grossesses.

b) Le traitement médical

■ Les traitements étiologiques :

– Le traitement hormonal :

- *Indications* : les hypogonadismes hypogonadotrophiques.
- *Technique*. On associe les deux gonadotrophines FSH et LH. Pour cela, on dispose :
 - De l'HMG (hormone extraite des urines de femme ménopausée) qui a une action FSH prédominante. Elle est commercialisée sous les noms de *Néo-pergonal* ou d'*Humégon* (ampoule de 75 UI).
 - De l'HCG (hormone gonadotrophine chorionique) à action LH prédominante, commercialisée sous forme d'ampoules dosées à 500, 1 000, 1 500 et 5 000 UI.

Les doses sont de l'ordre de 6 000 à 10 000 UI par semaine d'HCG en deux injections intramusculaires + 75 UI d'HMG par voie intramusculaire une fois par semaine.

Ce traitement doit être prolongé pendant 4 mois au moins. Il est coûteux et les résultats sont très inconstants. Quand il existe une amélioration du spermogramme, on peut poursuivre ce traitement pendant des années.

– *Les incidents* observés avec ce traitement sont de deux sortes :

- gynécomastie transitoire sans gravité ;
- anomalies du spermogramme mais transitoires et fugaces.

– **Le traitement anti-infectieux adéquat.**

– **Le traitement métabolique :** cure d'amaigrissement d'une obésité importante, traitement d'un diabète.

– La bromocriptine (Parlodel ^(R)) s'il existe une hyperprolactinémie.

■ **Les traitements symptomatiques :**

– **Le traitement hygiéno-diététique :**

– Il est classique de conseiller les vacances, le plein-air.

– Supprimer tout apport alcoolique, avec cures de désintoxication sont parfois nécessaires.

– Conseiller le port de slips larges ou des caleçons en coton. Déconseiller les slips étroits en tissu synthétique qui plaquent les testicules contre la paroi abdominale et augmentent ainsi leur température locale. En effet, le testicule doit être maintenu à une température (35°) inférieure de 2 degrés à celle de l'abdomen (37°). Une simple élévation de la température scrotale altère la spermatogenèse. D'autres auteurs sont allés jusqu'à conseiller des bains froids...

– **Les inducteurs de la spermatogenèse.** Certains auteurs ont conseillé le citrate de clomifène (*Clomid*) et le cyclofénil (*Ondogyne*) ; mais ils n'ont pas fait leur preuve.

– **Les traitements à base d'arginine ou de vitamine E** n'ont qu'un effet placebo.

– Le traitement par les androgènes peut être indiqué dans les polyspermies (100 mg par voie i.m. 3 fois par mois).

– Les inséminations avec sperme du mari :

– sperme complet lorsque l'infécondité est liée à un trouble de l'éjaculation (paraplégique, anéjaculation...) ou à une malformation (hypospadias).

– sperme fractionné avec la première fraction de l'éjaculat lorsque celle-ci est de meilleure qualité.

– **Enfin, le traitement psychiatrique des troubles des rapports sexuels** est d'une importance capitale. Il faut savoir confier à un psychiatre compétent une anéjaculation ou une éjaculation précoce...

c) **Les solutions de remplacement**

Devant une stérilité masculine irréversible : soit d'emblée, soit après avoir attendu dans des délais raisonnables les résultats d'une thérapeutique ; il ne restera plus que les solutions de remplacement, à savoir : l'insémination artificielle grâce au sperme d'un donneur, congelé, ou l'adoption.

LES GYNÉCOMASTIES

I. – DÉFINITION

La gynécomastie est un développement excessif de la glande mammaire chez un sujet de phénotype masculin à partir des éléments normaux de la glande.

Cette définition exclut les tumeurs du sein chez l'homme, le syndrome du « testicule féminisant » et implique la présence d'une composante hormonale ou d'une anomalie des récepteurs des cellules mammaires.

II. – HISTOLOGIE

Le sein normal de l'homme est constitué de canaux galactophores sans acini.

III. – PHYSIOPATHOLOGIE

Le développement du tissu mammaire nécessite la présence d'hormones :

- **Les œstrogènes** provoquent le développement des canaux galactophores.
- **La progestérone** a une action limitante sur la croissance galactophorique et stimule le développement des acini.
- **D'autres hormones** ont une action synergique comme l'hormone de croissance, les hormones thyroïdiennes.
- **La prolactine** est l'hormone de la lactation. Sa présence en quantité excessive s'accompagne volontiers d'une gynécomastie sans que l'on puisse dire actuellement si l'hyperprolactinémie est seule responsable de la gynécomastie ou bien n'est que le facteur de modification de l'équilibre des hormones sexuelles.
- **Quant aux autres hormones polypeptidiques hypophysaires**, placentaire ou d'autre origine (tumorale), l'élévation de leur taux circulant s'accompagne souvent de gynécomastie. Là encore cette élévation n'est pratiquement jamais isolée, elle peut être la cause ou la conséquence d'anomalie de sécrétion des stéroïdes sexuels.

Le fait que les hypogonadismes hypergonadotrophiques s'accompagnent plus volontiers de gynécomastie que les hypogonadismes hypogonadotropiques peut avoir deux explications : action propre des gonadotrophines sur le sein ou modifications « mammotropes » des hormones stéroïdiennes secrétées par une gonade déficiente.

– **Le rôle des androgènes est primordial.** Tout d'abord ils freinent la sécrétion des gonadotrophines mais aussi et surtout ils ont une action anti-œstrogènes au niveau des tissus cibles. D'autre part ils constituent un précurseur des œstrogènes par aromatisation, celle-ci ayant lieu au niveau de la gonade, des surrénales, du foie, du tissu adipeux...

– **Les androgènes et les œstrogènes** sont fixés dans le plasma à une protéine porteuse : la SBG ou TeBG. La synthèse de cette protéine est sous la dépendance des œstrogènes qui l'augmentent et des androgènes qui la diminuent. L'augmentation du taux de SBG (par élévation des œstrogènes ou baisse des androgènes) peut diminuer le taux de testostérone libre la rendant ainsi moins efficace.

– **En dernier lieu on connaît des syndromes** dans lesquels l'anomalie se situe au niveau de la réceptivité cellulaire aux androgènes. Ceux-ci sont alors inactifs ne contrebalançant plus l'effet des œstrogènes.

Ainsi dans un nombre important de situations, la gynécomastie résulte d'une augmentation du rapport œstrogènes/androgènes soit par élévation du taux (ou de l'action) des uns et baisse des autres, soit le plus souvent par modification non équilibrée des deux.

Toutes ces données rendent difficile l'approche physiopathologique des gynécomasties donc leur classification.

IV. – L'EXAMEN

1° La clinique

Le plus souvent bilatérale, la gynécomastie peut prédominer d'un côté et même être unilatérale. On notera son volume, sa consistance, la pigmentation de l'aréole et l'existence ou non d'une sécrétion. On éliminera ainsi une simple adipomastie. L'interrogatoire aura précisé les circonstances d'apparition, l'évolution, son caractère sensible. Mais l'examen clinique ne se limitera pas à la glande mammaire. Il doit être complet : endocrinien et général.

2° Les explorations radiologiques

■ **La mammographie** permet de confirmer qu'il s'agit bien d'une gynécomastie et non d'une adipomastie (fréquente chez les obèses où la palpation ne perçoit que du tissu adipeux, sans la moindre glande) ; en cas de doute clinique mais surtout en cas de développement unilatéral, elle permet d'éliminer une tumeur maligne.

■ **La radiographie pulmonaire** est indispensable.

3° Les examens biologiques

L'exploration dépendra de l'orientation clinique. Le plus souvent on ne pourra se passer du dosage de la testostérone, de l'œstradiol, de FSH et LH, de l'HCG et de la prolactine plasmatiques.

V. – PRINCIPALES CAUSES

1° Médicaments

– *Oestrogènes*. L'éventualité la plus fréquente est la prise d'oestrogènes pour traiter le cancer de la prostate. Plus difficile à identifier est l'absorption d'oestrogènes d'origine alimentaire ou médicamenteuse (lotion capillaire, collyre).

– *Antiandrogènes* l'acétate de cyprotérone (Androcur^(R)), prescrit également dans le traitement du cancer de la prostate.

– *Les androgènes* par suite d'aromatisation peuvent être transformés en oestrogènes et entraîner paradoxalement une gynécomastie.

– *Les gonadotrophines chorioniques*.

– *Des substances de structure stéroïdienne* telles que les spironolactones (Aldactone^(R)), l'acétate de désoxycortone (Syncortyl^(R)), la vitamine D2, les digitaliques. Un certain nombre d'entre elles agit comme un antiandrogènes (Aldactone).

– *Des neuroleptiques* :

– *les phénothiazines* : chlorpromazine (Largactil^(R)), perphénazine (Trilifan^(R)),

– *les benzamides* : sulpiride (Dogmatil^(R)), tiapride (Tiapridal^(R)),

– *les butyrophénones* : halopéridol (Haldol^(R)).

– *Des antidépresseurs tricycliques* : imipramine (Tofranil^(R)).

– *Des antihypertenseurs* : alpha-méthyl dopa (Aldomer^(R)), réserpine.

Ces trois derniers groupes de médicaments modifient la sécrétion des neurotransmetteurs au niveau hypothalamique, donc la sécrétion des hormones hypophysaires.

– *La chimiothérapie anticancéreuse* en lésant les testicules provoque un hypogonadisme primaire. Ce fait a été observé lors de cures prolongées de busulfan (Misulban^(R)), vincristine (Oncovin^(R)).

– *Divers médicaments de mécanisme d'action variée* pas toujours précisée, l'isoniazide (Rimifon^(R)), l'éthionamide (Trecator^(R)), la griséofulvine (Griséfuline^(R)), l'OP'DDD anticortisolique de synthèse, la cimétidine (Tagamet^(R)), lors de cures prolongées et/ou à assez fortes doses.

2° Origine testiculaire

■ Hypogonadismes hypergonadotrophiques

– **Le syndrome de Klinefelter** en représente la variété la plus commune. La gynécomastie y est classique mais loin d'être constante.

La testostérone plasmatique est basse alors que les oestrogènes sont normaux.

– Dans les pseudohermaphrodismes incomplets, on trouve divers syndromes où le phénotype est plus ou moins masculin. Ici le trouble se situe au niveau du système récepteur cytosolique des cellules cibles des androgènes.

– Les atteintes testiculaires peuvent être secondaires à une orchite, un traumatisme, une intervention chirurgicale, de la radiothérapie ou une chimiothérapie antitumorale.

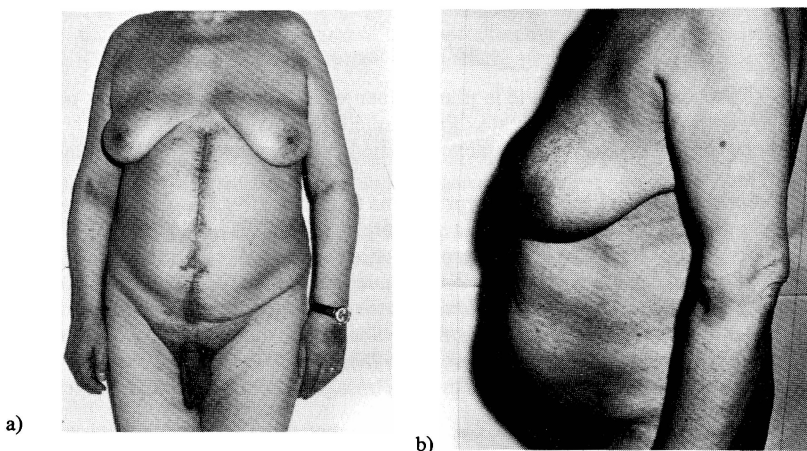


FIG. 100. – Gynécomastie chez un sujet atteint de tumeur testiculaire sécrétante avec métastases lymphatiques abdominales.

a) Vue de face. b) Vue de profil.

■ **Les hypogonadismes hypogonadotrophiques** s'accompagnent rarement de gynécomastie, ce qui fait suspecter à certains un rôle des gonadotrophines dans le développement de la gynécomastie, mais l'absence totale de stimulation testiculaire fait à la fois disparaître la sécrétion des androgènes et des œstrogènes directe et indirecte (par aromatisation périphérique).

■ **Tumeurs testiculaires**

– La gynécomastie est présente dans 10 à 30 % des tumeurs à cellules de Leydig. L'augmentation des œstrogènes y est fréquente. Dans le chorioépithéliome, l'hyperœstrogénie est habituelle, associée à d'autres sécrétions hormonales (HCG, hormone lactogène placentaire).

– Tumeurs à cellules de Sertoli.

3° **Origine endocrinienne non testiculaire**

– **Affections surrénaliennes** : les tumeurs féminisantes de la surrénale sont rares ; la gynécomastie est due à la production d'œstrogènes par un corticosurrénalome.

– **Hyperthyroïdie** : la gynécomastie s'y rencontre dans 10 % des cas cliniquement. Il y a augmentation de la production d'œstrogènes par le foie par conversion des stéroïdes circulants.

– **Adénomes hypophysaires** :

l'adénome à prolactine est responsable de galactorrhée. La responsabilité de la prolactine dans l'apparition d'une gynécomastie a été évoquée, que celle-ci

soit directement responsable de la gynécomastie ou que ce soit par le biais d'autres modifications hormonales. Quoi qu'il en soit, la gynécomastie comme l'impuissance et la stérilité doivent faire rechercher une hyperprolactinémie ;

l'acromégalie peut s'accompagner de gynécomastie exceptionnellement. L'élévation du taux de prolactine se rencontre parfois dans cette maladie ; il peut s'agir d'adénomes mixtes.

4° Causes « non endocriniennes »

Affections thoraciques. Un certain nombre d'entre elles n'ont pas actuellement d'explication hormonale : traumatisme, infections, tumeurs endothoraciques, pour ces dernières on a pu mettre en évidence une élévation plasmatique de certaines hormones (HCG, HPL) ; dans le cadre de syndromes paraneoplasiques là encore la responsabilité directe de ces sécrétions ne peut être affirmée.

– Affections hépatiques

La gynécomastie fréquente au cours des cirrhoses s'accompagne d'une élévation des œstrogènes par leur absence de dégradation hépatique et diminution de leur excrétion biliaire.

– Affections neurologiques

Diverses affections neurologiques centrales (maladies de Parkinson, de Wilson) peuvent s'accompagner de gynécomastie ainsi que des atteintes périphériques touchant les métamères D4 à D6.

– Hémodialyse : la gynécomastie apparaît quelques semaines ou mois après le début de l'hémodialyse et disparaît souvent spontanément. Les modifications hormonales sont complexes mais là encore l'élévation du rapport œstrogènes/androgènes semble fréquente. Enfin les sujets traités par hémodialyse sont souvent traités par de nombreuses drogues.

– Dénutrition : là encore les anomalies hormonales sont complexes mais on peut incriminer une anomalie du métabolisme hépatique des stéroïdes.

5° Cas particuliers

– La gynécomastie du nouveau-né s'observe dans 35 % des cas : crise génitomammaire. Elle est sans doute due au passage d'hormones d'origine placentaire.

– Chez l'adolescent, la gynécomastie s'observe dans 75 % des cas : elle est passagère et régresse spontanément. Dans un petit nombre de cas elle peut atteindre des proportions importantes, entraînant des désordres psychologiques. L'examen clinique est normal et par ailleurs la puberté se déroule normalement. On a démontré qu'il existait une augmentation du rapport œstrogènes/androgènes au moment de l'apparition de la gynécomastie.

Il est probable que ce statut hormonal a une expression clinique plus ou moins importante suivant la réceptivité des cellules mammaires aux androgènes et aux œstrogènes, réceptivité variable d'un individu à l'autre et au cours du temps.

– Chez le vieillard par diminution de la testostéronémie et maintien de l'œstradiolémie.

VI. TRAITEMENT

Le traitement dépend bien entendu de la cause, il peut faire disparaître la gynécomastie si celle-ci n'est pas trop ancienne. Lorsque la cause elle-même ne peut être traitée on peut faire appel au traitement médical ou chirurgical.

■ **Le traitement médical** est souvent décevant. On a proposé des androgènes sous forme de fluoxymestérone per os à la dose de 2 mg/24 h ou plus récemment à la dihydrotestostérone en crème à usage local, qui a l'avantage de ne pas être aromatisable (*Andractim* ^(R)).

■ **La chirurgie** est souvent la seule solution lorsque la gêne est importante. Les résultats esthétiques sont bons lorsque le chirurgien est expérimenté.

■ **En pratique** lorsque l'on se trouve en présence d'une gynécomastie il faut faire un examen soigneux général en insistant sur l'interrogatoire, sur l'examen endocrinien (testicule, thyroïde...) et hépatique.

Les examens biologiques comprendront toujours un dosage de testostérone, d'œstradiol, de FSH, LH, HCG et prolactine et une radiographie pulmonaire, complétés bien entendu par l'exploration de la cause suspectée.

Alors seulement on prendra une décision thérapeutique.

LES OVAIRES

Les ovaires, glandes sexuelles féminines, assurent à partir de la puberté la double fonction de sécrétion hormonale (œstrogènes, progestérone et androgènes) et de maturation des ovocytes libérés lors de l'ovulation (fonction de reproduction). Toutefois, la sécrétion ovarienne des œstrogènes commence avant la puberté.

I. – PHYSIOLOGIE

Les ovaires sécrètent trois types d'hormones stéroïdes :

- des œstrogènes : œstradiol 17- β et œstrone ;
- des progestagènes : progestérone, 20- α déhydroprogestérone et 17-hydroxyprogestérone ;
- des androgènes : androsténedione, testotérone et déhydroépiandrostérone.

Cependant, des hormones passant pour être sécrétées uniquement par les ovaires le sont aussi par des sites extra-glandulaires à partir de précurseurs sécrétés par les ovaires ou les surrénales.

Les œstrogènes et les progestagènes sont indispensables à la fonction de reproduction. Les androgènes ovariens servent à la production d'œstrogènes.

L'ovaire a deux particularités essentielles sur le plan endocrinien :

- la première est d'être organisé en secteurs sécrétoires ;
- la deuxième de fonctionner de façon cyclique, sous le contrôle de l'appareil hypothalamo-hypophysaire féminin, à activité également cyclique.

L'origine ovarienne de la sécrétion des œstrogènes et de la progestérone n'est plus à démontrer. Ces hormones ont une variation cyclique : la concentration plasmatique d'œstradiol augmente progressivement en début de phase folliculaire puis plus fortement une semaine avant l'ovulation ; le taux maximum étant atteint 24 heures avant l'ovulation. Puis après celle-ci l'œstradiolémie chute pour rester cependant à des taux élevés.

La *progestérone* n'apparaît dans le plasma que quelques heures avant l'ovulation ; certains auteurs ont pensé qu'elle pouvait avoir un rôle de

déclenchement du pic de LH. Mais c'est surtout en phase lutéale que la concentration de la progestérone est élevée, celle-ci étant sécrétée par le corps jaune sous la dépendance de la LH.

La régulation de la sécrétion ovarienne d'œstradiol peut se schématiser ainsi : la FSH en tout début de cycle a trois actions importantes en association avec l'œstradiol : sur les cellules de la thèque elle fait apparaître les récepteurs de la LH ; elle induit une enzyme : l'aromatase, permettant la transformation de la testostérone en œstradiol par aromatisation, elle stimule probablement la production d'inhibine par les cellules de la granulosa.

La LH grâce à l'apparition de ses récepteurs devient active, stimulant la sécrétion d'androgènes par les cellules de la thèque. Parmi ceux-ci la testostérone est aromatisée en œstradiol, l'élévation de cette dernière permet le pic de LH pré-ovulatoire.

II. - BIOSYNTHESE

Pour les trois types d'hormones ovariennes, le matériel de base est le cholestérol.

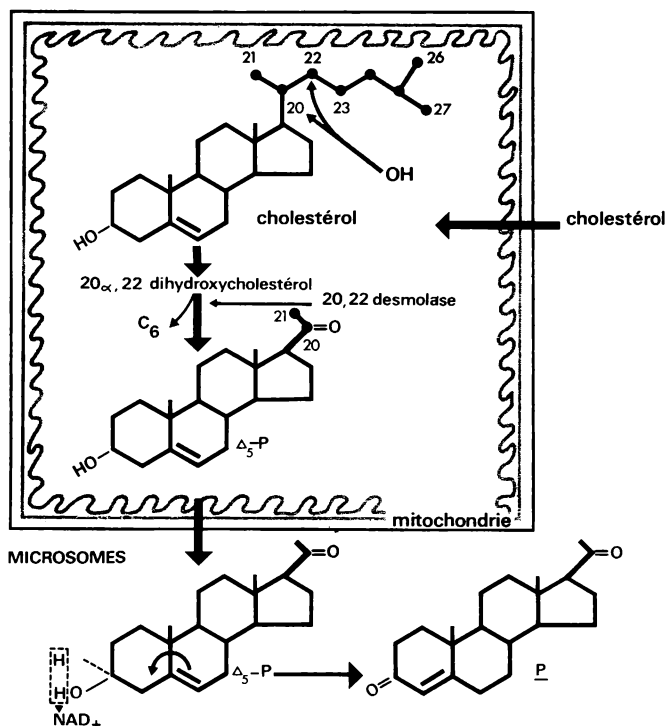


FIG. 101. - 3- β -hydroxystéroïde oxydo-réductase (+ Δ_5 - Δ_4 isomérase).

1° Synthèse de la progestérone

A partir du cholestérol, une desmolase va couper la chaîne latérale pour donner un dérivé en C21, la $\Delta 5$ prégnénolone. Puis, survient une oxydation du carbone situé en 3 et enfin, sous l'action d'une $\Delta 4$ -5 isomérase, la double liaison va passer de $\Delta 5$ -6 en $\Delta 4$ -5 pour donner la progestérone.

2° Synthèse des œstrogènes

Les premières étapes de la biosynthèse des œstrogènes sont identiques à celles de la progestérone.

Puis, à partir de la progestérone, sont produits successivement : la progestérone, la 17-hydroxyprogestérone et la $\Delta 4$ androsténedione (à 19 atomes de carbone).

A partir de la $\Delta 4$ androsténedione, deux voies sont possibles :

- aromatisation directe qui aboutit à l'œstrone (fig. 102) ;
- transformation de la $\Delta 4$ androsténedione en testostérone, puis par aromatisation passage à l'œstradiol 17- β . Les œstrogènes possèdent 18 atomes de carbone.

3° Synthèse des androgènes

La production de $\Delta 4$ androsténedione et de testostérone ne représente qu'une étape intermédiaire de la biosynthèse des œstrogènes.

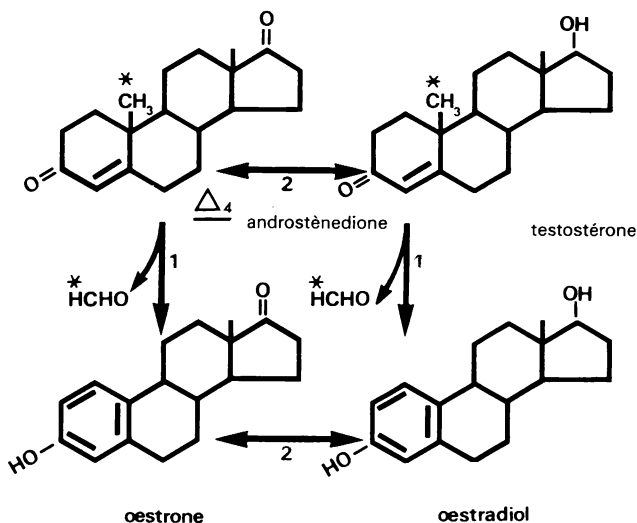


FIG. 102. - Formation des œstrogènes.

1 : Système multienzyme d'aromatisation (microsomes).

2 : 17- β -hydroxystéroïde oxydo-réductase.

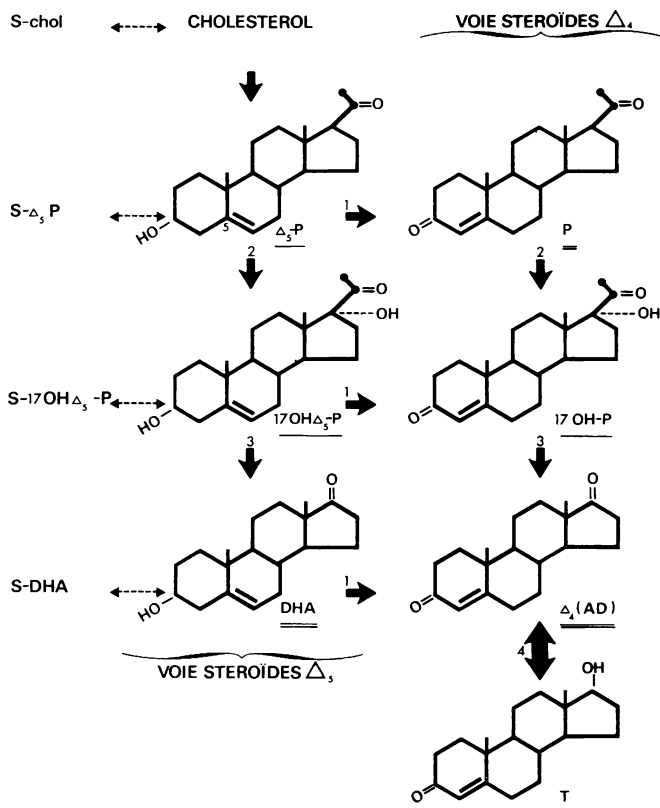


FIG. 103

1: 3-β-hydroxystéroïde oxydo-réductase (+ Δ₅-Δ₄ isomérase).

2: 17-α-hydroxylase.

3: 17-20 desmolase.

4: 17-β-hydroxystéroïde oxydo-réductase.

III. - SÉCRÉTION ET TRANSPORT PLASMATIQUE

Chez la femme, par méthode radio-immunologique, on trouve dans le plasma 0,40 à 0,70 ng/ml de testostérone.

Les œstrogènes sont, pour l'œstradiol 17-β, à des taux de 50 à 100 pg/ml en première partie de cycle, et, après un pic pré-ovulatoire de 150 à 300 pg/ml, ils se stabilisent à 150-200 pg/l en phase lutéale.

La progestérone plasmatique n'est dosable qu'immédiatement avant l'ovulation et pendant la phase lutéale, où on la trouve au taux de 15 à 25 ng/ml.

Les œstrogènes circulants sont en partie libres, en partie liés à une protéine qui est la TeBG (testosterone-estradiol binding globulin). Ils le sont aussi, mais faiblement, à l'albumine.

Les œstrogènes sont véhiculés par cette protéine plasmatique jusqu'aux cellules cibles où ils déclenchent un effet biologique après s'être fixés sur des récepteurs cytoplasmiques, puis sur le noyau même des cellules cibles.

La progestérone est liée à la CBG (transcortine ou corticosteroïd binding globulin) et plus faiblement à l'albumine.

IV. – MÉTABOLISME

1° Métabolisme des œstrogènes

L'œstrone O₁, l'œstradiol O₂ et l'œstriol O₃ sont les trois principaux œstrogènes urinaires. L'œstrone et l'œstradiol sont sécrétés par l'ovaire alors que l'œstriol n'est qu'un produit métabolique des autres œstrogènes.

Moins de 5 % des métabolites des œstrogènes sont libres. 60 % sont des glucuronates. Le processus de glycuco-conjugaison est principalement hépatique. 5 % des métabolites des œstrogènes sont des sulfates. Enfin, 30 % sont des composés hydrosolubles inconnus.

2° Métabolites de la progestérone

Ce sont des dérivés 5- β , réduits au niveau du foie. Dans les urines, on les trouve sous forme de glucuronates. Le plus abondant est le prégnañdiol.

3° Catabolisme des androgènes ovariens

Il conduit à l'élimination dans les urines de 17-cétostéroïdes :

Tableau LIII – Taux des hormones sexuelles plasmatiques chez la femme.

Hormones	Phase folliculaire	Phase lutéale
Testostérone	0,40 à 0,70 ng/ml	0,40 à 0,70 ng/ml
Dihydrotestostérone	0,20 à 0,30 ng/ml	0,20 à 0,30 ng/ml
Androsténedione	1,6 ng/ml	1,9 ng/ml
Progestérone		15 à 25 ng/ml
Œstradiol 17- β	50 à 100 pg/ml	150 à 200 pg/ml

V. – ÉLIMINATION URINAIRE

Il est possible de doser dans les urines les dérivés des androgènes, de la progestérone et des œstrogènes.

Les métabolites urinaires des androgènes ovariens sont l'androstérone et l'étiocolanolone. On peut les identifier par chromatographie sur colonne. Ils représentent les fractions IV et V des 17-cétostéroïdes.

On peut également doser le prégnandiol urinaire, reflet de la sécrétion de progestérone par l'ovaire. Le prégnandiol représente 10 à 14 % de la sécrétion de progestérone. Il s'agit d'un mauvais reflet de la sécrétion journalière.

Enfin, on dose les œstrogènes urinaires totaux sous forme de ph nolst ro ides ($O_1 + O_2 + O_3$). Ils représentent 15 à 30 % de la sécrétion d'œstrogènes.

Tableau LIV – Taux de base.

Métabolites hormonaux urinaires	Phase folliculaire	Phase lutéale
�strog�nes totaux ($O_1 + O_2 + O_3$)	20 � 30 $\mu\text{g}/24\text{ h}$	40 � 70 $\mu\text{g}/24\text{ h}$
A + E (fraction ovarienne)	1,6 mg/24 h	1,6 mg/24 h
Prégnandiol		2 � 6 mg/24 h

Ces dosages sont en partie abandonnés au profit des dosages plasmatiques.

VI. – MÉCANISME D'ACTION ET EFFETS BIOLOGIQUES

1  Mécanisme d'action cellulaire

■ **Pour les œstrogènes**, l'œstradiol 17-  circulant est l'hormone biologiquement active. Il est lié à la TeBG. Au niveau des cellules cibles, l'œstradiol 17-à doit se fixer sur des récepteurs cytoplasmiques qui sont des protéines. Puis, le complexe œstrogène-récepteur migre à travers le cytoplasme vers le noyau et va s'accrocher à la chromatine.

La concentration des récepteurs de l'œstradiol varie au cours du cycle. En phase folliculaire (effet de l'œstradiol lui-même) on observe une augmentation du nombre global des récepteurs à la fois cytoplasmiques et nucléaires par transfert du complexe hormone récepteur du cytoplasme vers le noyau. En phase lutéale il y a diminution simultanée du nombre des récepteurs tant cytoplasmiques que nucléaires (effet de la progestérone).

C'est au niveau du matériel génétique de la cellule cible que les œstrogènes agissent, en particulier en provoquant l'augmentation de la synthèse de certaines protéines.

■ **Pour la progestérone**, son action nécessite aussi une fixation sur un récepteur cytoplasmique et un transfert du complexe hormone récepteur vers le noyau. En phase folliculaire les récepteurs cytoplasmiques augmentent (effet œstradiol), alors qu'en phase lutéale la synthèse des récepteurs cytoplasmiques diminue et on assiste à un transfert nucléaire de ceux-ci induit par la progestérone elle-même.

■ **Pour la testostérone**, le mécanisme est le même que chez l'homme : la testostérone plasmatique sera réduite en 5-dihydrotestostérone, hormone biologiquement active.

Mais les taux de testostérone plasmatique étant faibles, il n'y a pas chez la femme d'effets virilisants, sauf dans des cas pathologiques. Par contre, les androgènes exercent une faible action anabolisante.

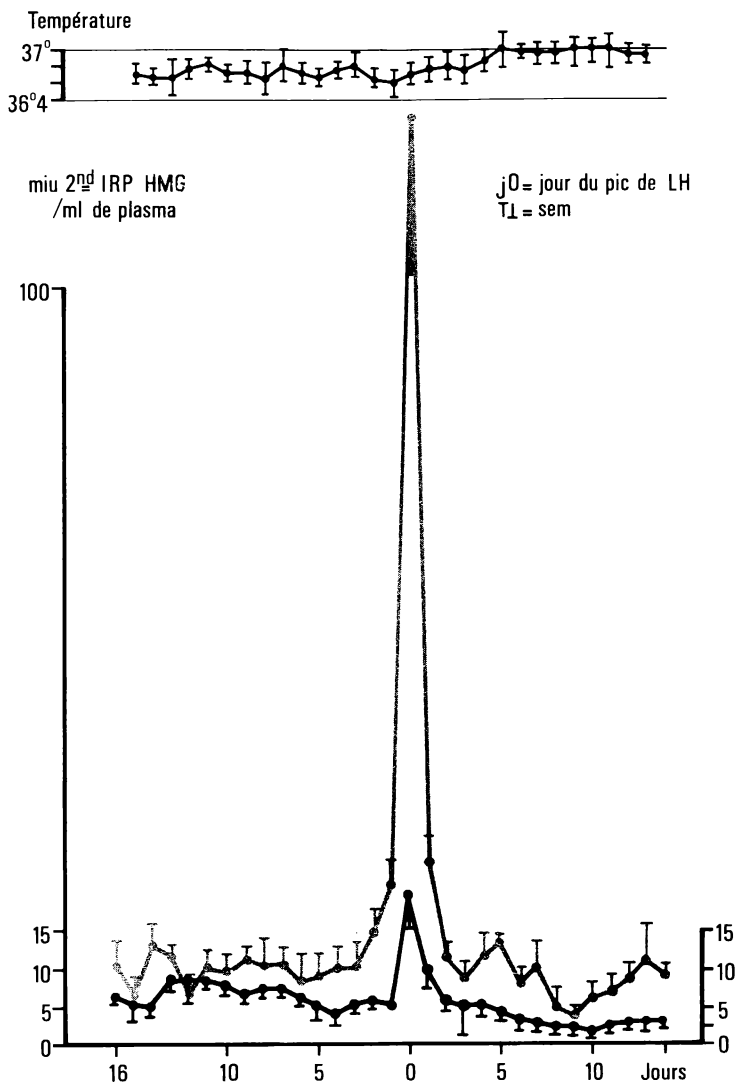


FIG. 104. – Taux normaux de FSH et de LH plasmatiques chez 11 femmes au cours du cycle menstruel.

2° Effets biologiques

■ **Les effets hormonaux et métaboliques.** Les hormones ovariennes ont à la fois une action hormonale spécifique et des actions métaboliques multiples. Leur action est :

– *Périphérique*, sur les cellules de l'endomètre, le col utérin, l'épithélium vaginal, les seins, etc.

C'est la synergie d'action des œstrogènes et de la progestérone qui est responsable de la régulation du cycle menstruel.

– *Centrale*, sur les neurones sécrétoires hypophysaires et hypothalamiques.

Les œstrogènes sont responsables du rétrocontrôle positif (déclenchement du pic de LH) et du rétrocontrôle négatif (voir plus loin). La progestérone est responsable d'un rétrocontrôle négatif.

En dehors de ces actions hormonales spécifiques, indispensables à la reproduction et à l'équilibre du cycle menstruel, rappelons quelques actions de ces hormones :

- les œstrogènes jouent sur la croissance osseuse, sur la teneur en eau des tissus, sur la répartition de la graisse ;
- la progestérone a un rôle hyperthermisant et fait décroître la teneur en eau du tissu conjonctif.

■ **Les effets sur les caractères sexuels secondaires.** C'est l'œstradiol 17- β qui est responsable du développement des caractères sexuels secondaires féminins : développement des seins, transformation de la vulve.

VII. – CONTROLE DE LA SÉCRÉTION DES ŒSTROGÈNES ET DE LA PROGESTÉRONE

1° Durant l'enfance

L'ovaire sécrète de très faibles quantités d'œstrogènes sans rôle connu.

2° A la puberté

On ne sait pas ce qui est responsable du déclenchement de la puberté. La séquence des phénomènes cliniques et biologiques se déroule dans les deux sexes sur une période de quatre ans environ. Le début des phénomènes pubertaires se situe en moyenne à 13 ans chez le garçon et à 10 ans 1/2 chez la fille, contemporain de l'apparition du sésamoïde du pouce sur les radiographies de la main.

3° Pendant la vie de reproduction

A chaque cycle menstruel il y a libération pulsatile et régulière de LHRH, qui entraîne une libération de FSH et de LH.

L'augmentation du taux de FSH rend possible l'action de la LH au niveau ovarien en provoquant l'apparition de récepteurs de la LH sur les cellules de la thèque et en induisant une enzyme l'aromatase au niveau des cellules de la granulosa.

La LH stimule la sécrétion de testostérone par les cellules de la thèque celle-ci étant transformée grâce à l'aromatase en œstradiol. Celui-ci a un effet de rétrocontrôle négatif et positif sur l'hypophyse, déclenchant ainsi le pic de LH produisant l'ovulation.

La FSH est probablement aussi responsable de la libération d'inhibine par les cellules de la granulosa exerçant un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de FSH.

Après l'ovulation le corps jaune sécrète de la progestérone qui a un effet de rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus.

Au bout de quatorze jours l'activité du corps jaune s'arrête, les règles se déclenchent et un nouveau cycle recommence.

4° La ménopause

Il y a raréfaction du capital folliculaire avec élévation de l'inhibine et donc levée partielle du rétrocontrôle négatif sur la FSH. La sécrétion accrue de celle-ci entraîne des anomalies de maturation folliculaire. Dans un même temps il y a disparition plus ou moins complète des ovulations. Cette phase appelée périménopause est donc caractérisée sur le plan endocrinien par : une élévation de FSH, une sécrétion anarchique des œstrogènes, un déficit progestatif.

Il existe une hyperœstrogénie relative très probablement responsable d'anomalies cellulaires au niveau des organes cibles.

Secondairement la raréfaction folliculaire s'accroît avec baisse puis disparition de la sécrétion d'œstrogènes responsables d'une élévation de la LH : la ménopause est confirmée.

A. — AMÉNORRHÉES

Les causes d'aménorrhée sont extrêmement variées, et leur classification ne peut échapper à l'arbitraire, mais deux grands groupes sont à distinguer :

- l'aménorrhée *primaire*, c'est-à-dire l'absence d'apparition des premières règles, que les caractères sexuels secondaires soient apparus ou non ;
- l'aménorrhée *secondaire*, qui survient chez des femmes qui avaient été spontanément réglées et dont les caractères sexuels secondaires étaient apparus tout à fait normalement à la puberté.

Le diagnostic sera guidé par le fait que les caractères sexuels sont absents ou présents, normaux ou anormaux (virilisation).

Enfin, il faut mettre à part le syndrome aménorrhée-galactorrhée qui, lorsque la prolactinémie est augmentée, oriente a priori vers un adénome à prolactine (voir p. 47).

L'examen clinique, qui oriente le plus souvent le diagnostic, permet de choisir dans la gamme des examens complémentaires.

EXAMEN CLINIQUE

1° Interrogatoire

Il insiste particulièrement sur les antécédents personnels et familiaux, sur les circonstances d'apparition de l'aménorrhée et sur les signes d'accompagnement.

Il est très utile de savoir quand la mère, les sœurs, les cousines ont été réglées pour la première fois. Si l'âge normal de la puberté se situe entre 12 et 13 ans en Europe, il est des familles où cette puberté est beaucoup plus tardive.

L'existence d'un choc émotif dans les mois qui ont précédé l'aménorrhée, des variations de poids (amaigrissement ou au contraire excès pondéral), des troubles vasomoteurs mettent sur la piste d'une aménorrhée psychogène.

Les antécédents obstétricaux sont à élucider : révision utérine, curetage du post-partum feront rechercher une cause locale (synéchie utérine).

Les céphalées, les troubles de la vue orientent d'emblée vers un syndrome tumoral. L'anosmie est en faveur d'une anomalie hypothalamique congénitale.

2° Examen physique

L'examen doit être complet et rechercher d'autres désordres endocriniens (hypophysaire, surrénalien, thyroïdien).

Le développement des caractères sexuels sera soigneusement évalué.

Il faut rechercher des signes de virilisation, des malformations associées.

L'examen gynécologique est capital puisqu'il peut outre montrer des signes d'imprégnation œstrogénique, diagnostiquer très simplement la cause de certaines aménorrhées utéro-vaginales.

En cas d'aménorrhée la recherche d'une galactorrhée provoquée doit être systématique.

3° Examens complémentaires

Les examens biologiques permettent d'explorer d'une façon très complète l'axe hypothalamo-hypophysaire (dosages plasmatiques de LH et FSH, tests dynamiques au clomifène, à la LH-RH), les ovaires (dosage plasmatique des œstrogènes, de la progestérone, etc.) et les récepteurs périphériques (frottis vaginaux, biopsie d'endomètre).

Il est également possible d'explorer les autres glandes endocrines par des tests statiques et dynamiques et de rechercher une élévation de la prolactine plasmatique.

L'examen ophtalmologique (fond d'œil et champ visuel) est indispensable pour éliminer un syndrome tumoral et doit être complété par des radiographies, des tomographies et même par un examen tomodensitométrique de la selle turcique.

L'hystérographie et la cœlioscopie sont deux examens clés de l'exploration des voies génitales et des ovaires (permettant de pratiquer dans certains cas une biopsie ovarienne).

Enfin, on peut être amené à demander un examen de la chromatine sexuelle et un caryotype.

Mais ces examens ne sont pas systématiquement prescrits. On choisira, en fonction des données de l'interrogatoire et de l'examen clinique, les investigations nécessaires au diagnostic.

4° Diagnostic étiologique des aménorrhées

Il est donc aisé de séparer deux grands groupes d'aménorrhées : primaires ou secondaires. D'autre part, les aménorrhées se voient dans des cadres différents : les caractères sexuels secondaires peuvent être absents (impubérisme) ou présents ; enfin, dans certains cas, il y a des signes de virilisation. Et dans chacun de ces cadres, il faut chercher à savoir si la cause de l'aménorrhée est hypothalamo-hypophysaire, ovarienne ou utéro-vaginale.

Volontairement, nous ne décrivons que les tableaux les plus couramment rencontrés ou les plus originaux.

a) Les aménorrhées primaires

■ **Les aménorrhées primaires avec caractères sexuels secondaires normaux.** Quand les signes pubertaires s'installent normalement mais que les premières règles ne surviennent pas, le diagnostic s'oriente immédiatement vers une cause basse utéro-vaginale.

Mais deux types d'anomalies s'opposent :

- les *malformations utéro-vaginales isolées* (imperforation de l'hymen, absence complète ou partielle de l'utérus...) où le caryotype est normal ;
- le *testicule féminisant*, où l'absence d'utérus coïncide avec un caryotype masculin : 44 A + XY. Il s'agit en fait d'une maladie biologique très particulière (cf. p. 392).

■ **Les aménorrhées primaires avec impubérisme.** La première démarche à effectuer consiste à éliminer un *retard pubertaire simple*. L'existence d'antécédents familiaux et surtout les examens comparatifs permettront d'étayer ce diagnostic. Toutefois même si ce diagnostic paraît probable il faut, dans un premier temps, éliminer une tumeur cérébrale (radiographie du crâne) ou une autre pathologie (myxoedème, hémoglobinopathie...). On se gardera bien d'établir des cycles artificiels.

En dehors des retards pubertaires, les aménorrhées avec impubérisme peuvent relever de causes ovariennes ou hypothalamo-hypophysaires.

- **Les causes ovariennes.** Il s'agit des hypogonadismes primaires. L'aménorrhée est liée ici à une anomalie des gonades qui sont aplasiques.

Il s'agit soit d'un *syndrome de Turner* (associant une dysgénésie gonadique à un syndrome malformatif), soit de *dysgénésies gonadiques isolées*.

Dans les deux cas, l'aplasie des gonades explique le déficit oestrogénique et donc l'impubérisme. Signalons toutefois que certains syndromes de Turner (mosaïques) peuvent avoir un développement des caractères sexuels secondaires normal et n'avoir qu'une aménorrhée primaire. L'intégrité de la fonction hypothalamo-hypophysaire est attestée par l'élévation du taux plasmatique de FSH.

– **Les causes hypothalamo-hypophysaires.** L'aménorrhée est liée à un déficit des gonadostimulines hypophysaires. Ce déficit relève :

- soit d'un syndrome tumoral ;
- soit d'une aplasie des cellules sécrétrices de gonadostimulines.

– **Les tumeurs de la région sellaire.** Selon l'étendue des dégâts, le processus tumoral entraînera un déficit portant soit sur toutes les glandes endocrines à commande hypophysaire (thyroïde, surrénales, ovaires), soit sur la seule fonction gonadique.

Avant tout, il faut s'efforcer de dépister des signes de compression afin d'éviter une atteinte du chiasma optique. Les tumeurs en cause sont : les craniopharyngiomes, les adénomes hypophysaires, plus rares à cet âge, les gliomes, fort rares.

Mais, parfois, le bilan s'avère négatif et on invoque des séquelles d'encéphalite, de méningite tuberculeuse, ou une hydrocéphalie évoluant à bas bruit.

– **Les insuffisances hypophysaires.** Dans les cas complets, il s'agit d'un panhypopituitarisme réalisant un infantilo-nanisme. Biologiquement, on constate un déficit de toutes les glandes à commande hypophysaire ; mais une stimulation élective est possible.

Quand le déficit gonadique est isolé, seuls les taux de FSH et LH sont bas, avec un impubérisme total qu'il est très difficile de distinguer d'un retard pubertaire. C'est l'évolution qui tranchera.

– **La dysplasie olfacto-génitale.** Le syndrome de De Morsier-Kallmann chez la fille associe, comme chez l'homme, un impubérisme à une anosmie totale qu'il faut systématiquement rechercher par olfactométrie, car le sujet atteint ne signale pas spontanément cette anomalie.

■ **Les aménorrhées primaires avec signes de virilisation.** Avant la puberté, l'apparition de signes de virilisation peut être liée :

- à des tumeurs virilisantes de l'ovaire ou de la surrénale ;
- ou à une hyperplasie congénitale surrénalienne. C'est l'éventualité la plus fréquente.

Selon la date, durant la vie intra-utérine, à laquelle s'est manifestée l'anomalie endocrinienne, divers aspects cliniques peuvent se voir. Au maximum, est réalisé un pseudo-hermaphrodisme féminin par hyperplasie surrénale congénitale (voir p. 327) ;

- à une dystrophie ovarienne de type I (syndrome de Stein-Leventhal).

b) Les aménorrhées secondaires

Après une période plus ou moins longue où les cycles menstruels se sont succédés, l'arrêt des règles (plus de 3 mois) marque une aménorrhée par définition secondaire.

Les signes sexuels secondaires sont donc toujours présents. Mais, dans certains cas, une virilisation peut apparaître.

Il faut, avant tout, éliminer une grossesse en demandant une réaction immunologique de grossesse et penser à la ménopause.

En cas de galactorrhée associée à l'arrêt des règles, le bilan s'orientera d'emblée vers la recherche d'un adénome à prolactine (voir p. 47).

En dehors de ces cas, nous distinguerons deux éventualités selon que les caractères sexuels secondaires sont normaux ou bien virilisés.

■ **Les aménorrhées secondaires avec caractères sexuels secondaires normaux.** Ces aménorrhées sont beaucoup plus fréquentes que les aménorrhées primaires. Il est commode de les séparer en trois rubriques selon leur cause : utérine, ovarienne, hypothalamo-hypophysaire.

– **Les causes utérines.** Une cause fréquente d'aménorrhée, chez une femme jeune et antérieurement bien réglée, est l'existence d'une synéchie utérine.

Cette synéchie est le plus souvent traumatique et succède à un curetage du post-partum ou du post-abortum. Bien sûr, la fonction hypophysaire est intacte ; mais parfois la fonction ovarienne est altérée même après stimulation. C'est l'hystérogaphie qui permet de faire le diagnostic.

Dans certains cas, c'est après un traitement prolongé par œstroprogestatifs atrophians qu'une synéchie peut se développer.

Dans tous ces cas la courbe de température est normale.

– **Les causes ovariennes :**

– **Les causes iatrogènes.** Les aménorrhées ovariennes iatrogènes sont le plus fréquemment rencontrées en pratique courante.

Cette aménorrhée peut d'ailleurs être masquée par des cycles artificiels (œstroprogestatifs en particulier).

Les aménorrhées secondaires peuvent être liées : à une castration chirurgicale ou radiothérapique, à des agents cyostatiques ou immuno-suppresseurs.

Quant aux aménorrhées après prise de contraceptifs oraux, s'il ne s'agit pas d'atrophie de l'endomètre, elles surviennent plus volontiers chez des femmes qui avaient des anomalies du cycle avant la prise de pilule. Dans tous les cas, le bilan de ce type d'aménorrhée sera le même que celui de toute aménorrhée secondaire en éliminant en premier lieu une hyperprolactinémie.

– **Le syndrome de Stein-Leventhal** associe une spanioménorrhée confinante à l'aménorrhée, de gros ovaires lisses et un profil biologique très particulier. Mais, contrairement aux opinions classiques, il ne semble pas qu'il soit primitivement ovarien. Des travaux récents tendent à prouver qu'il résulterait d'une hypersécrétion primitive de LH due à un déséquilibre de la fonction hypothalamo-hypophysaire.

Quoi qu'il en soit, son traitement n'a pas varié. L'ovulation est généralement obtenue par le citrate de clomifène et, en cas d'échec, par résection cunéiforme ovarienne.

En dehors d'un désir de grossesse, il faut bloquer la LH par un traitement œstroprogestatif fortement dosé (*Ovanon*).

– **La ménopause précoce** n'est pas exceptionnelle.

Les bouffées de chaleur orientent d'emblée vers un déficit ovarien. Les signes biologiques sont évocateurs : augmentation de FSH plasmatique alors que les oestrogènes plasmatiques sont très bas.

La singularité de ce syndrome est sa survenue précoce à 35-40 ans, parfois même plus tôt. Il n'est pas exceptionnel de noter des cas analogues dans la famille.

Enfin, certaines ménopauses très précoces (avant 30 ans) sont liées à des dysgénésies ovariennes (ovaires en bandelettes, vides de follicules primordiaux). Elles s'accompagnent ou non d'anomalies du caryotype.

– **Les causes hypothalamo-hypophysaires.** Deux causes dominent cette rubrique : les tumeurs hypophysaires et les aménorrhées psychogènes, fréquentes chez la jeune fille.

– *Les tumeurs hypophysaires* sont reconnues habituellement à un stade précoce, lorsque l'expansion tumorale n'a pas encore donné de troubles visuels ni de céphalées. Seul se manifeste le déficit de la fonction gonadique avec un taux bas de LH et FSH plasmatiques.

Mais l'investigation systématique de la selle turcique (radiographie et tomographie et tomodensitométrie) peut mettre en évidence la tumeur.

Il peut s'agir d'un adénome à STH, ce qui est fort rare, d'un adénome à prolactine (voir p. 47), d'un adénome « chromophile ».

– *Les aménorrhées psychogènes* sont fréquentes chez la jeune fille dans les années qui suivent la puberté. Elles coïncident avec une personnalité assez particulière.

On retrouve assez fréquemment l'existence d'un choc émotif dans les antécédents récents ainsi que des variations pondérales : excès pondéral ou amaigrissement.

L'examen clinique témoigne de la carence œstrogénique, plus ou moins marquée selon les cas.

Les examens complémentaires montrent que le taux des gonadostimulines hypophysaires est normal ou bas, stimuable par la LHRH et que le taux des hormones ovariennes est effondré.

On éliminera, bien sûr, la possibilité d'une tumeur de la région sellaire avant de poser le diagnostic d'aménorrhée psychogène.

L'abstention pharmacologique est la règle. Une psychothérapie est parfois nécessaire, mais l'aménorrhée peut être prolongée (2 à 3 ans).

– *L'anorexie mentale* est la forme majeure de ces aménorrhées psychogènes. Il s'agit d'un trouble profond de la personnalité qui entraîne une restriction considérable de l'alimentation. Cependant, l'aménorrhée précède souvent l'amaigrissement qui est constant et grave.

– *La maladie de Sheehan.* Le déficit total hypophysaire par nécrose du post-partum donne un tableau de panhypopituitarisme (voir p. 57).

■ **Les aménorrhées secondaires avec signes de virilisation.** Ce type d'aménorrhée est beaucoup plus rare que le précédent.

Il évoque d'emblée une production endogène d'androgènes d'origine surrénalienne (tumeur ou hyperplasie) ou ovarienne (tumeur virilisante de l'ovaire).

c) Traitement des aménorrhées

Le traitement d'une aménorrhée dépend bien entendu de l'étiologie chaque fois que cela est possible.

Il ne faut jamais entreprendre un traitement hormonal sans avoir un diagnostic exact. Lorsque le déficit œstrogénique est prouvé et irréversible on propose la création de cycles artificiels afin d'éviter de voir apparaître les complications de cette « ménopause précoce » (ostéoporose, accidents cardiovasculaires), voir traitement de la ménopause p. 430. En pratique on pourra prescrire :

- une application percutanée d'œstradiol (œstrogel) par jour du 1 au 25 du mois ;
- ou œstradiol micronisé ;
- ou un comprimé d'Equigyne par jour du 1 au 15 du mois ;
- les 12 derniers jours de ce traitement on ajoutera un progestatif (Utrogestan, Orgamétil) deux comprimés par jour.

En cas d'impubérisme et seulement dans ce cas on pourra pendant les trois premiers mois ne pas adjoindre de progestatif.

d) Conclusion

Les causes d'aménorrhée sont donc nombreuses.

Il faut retenir que les aménorrhées secondaires dominent de loin par leur fréquence.

Nous n'avons pas évoqué ici les aménorrhées secondaires épiphénomènes au cours des affections thyroïdiennes (maladie de Basedow, hypothyroïdie), d'une maladie de Cushing, d'un diabète, etc.

Tableau LV.

Niveaux d'atteinte	Causes	Aménorrhées primaires	Aménorrhées secondaires
<i>Atteintes utéro-vaginales</i>	Imperforation hyménéale Aplasie utérine Synéchie utérine	+	+
<i>Atteintes gonadiques</i>	Syndrome de Turner Dysgénésies gonadiques Testicule féminisant Iatrogènes ménopause précoce	+	+
<i>Atteintes hypothalamo-hypophysaires</i>	Tumeurs : - craniopharyngiomes - adénomes Insuffisance hypophysaire Aménorrhées psychogènes	+	+
<i>Virilisme associé</i>	Hyperplasie corticosurrénalienne Tumeur surrénalienne Tumeur ovarienne	+	+

B. – SYNDROME DE TURNER ET DYSGÉNÉSIES GONADIQUES PURES

Quand, par un trouble de l'embryogenèse, les ovaires ne se développent pas, il ne peut pas y avoir de sécrétion œstrogénique aux approches de la puberté. Les caractères sexuels sont donc absents, et les règles n'apparaissent pas.

Deux causes peuvent être invoqués : le syndrome de Turner, qui est l'aspect le plus connu des dysgénésies gonadiques, et les dysgénésies gonadiques qui ne comportent pas de malformations associées et que l'on appelle les dysgénésies gonadiques pures.

I. – SYNDROME DE TURNER

■ **Les signes.** Les motifs de la consultation sont le retard pubertaire et le retard de croissance. En effet, il existe :

- *Une aménorrhée primaire* avec absence de développement de la vulve, du vagin et des seins. La pilosité axillaire et pubienne est absente.
- *Un retard du développement statural.* La taille dépasse rarement 1,40 m même à l'âge adulte.
- *Des malformations multiples.* Parmi celles-ci, il faut citer le cubitus valgus, le raccourcissement du 4^e métacarpien et les naevi pigmentaires nombreux. Mais ces malformations ne sont pas caractéristiques.

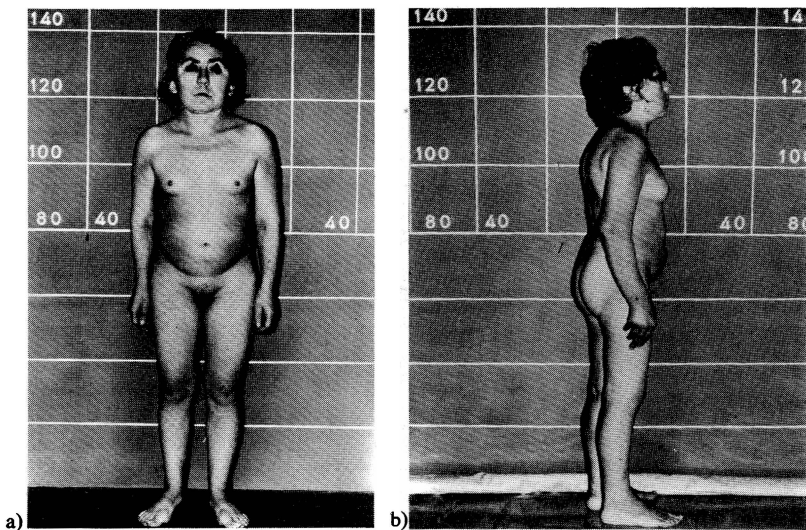


FIG. 105. – *Syndrome de Turner.*
a) De face. b) De profil.

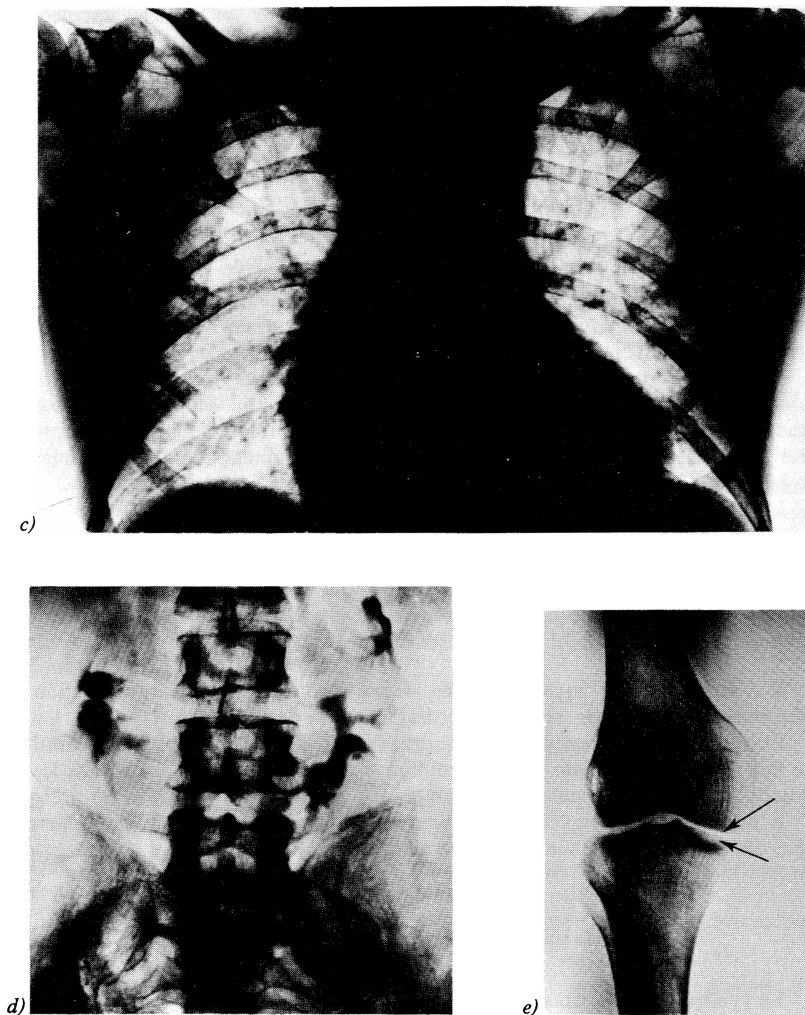


FIG. 106. – *Syndrome de Turner.*

c) Coarctation aortique

d) Rein en fer à cheval.

e) Signe de Kosowicz : hypertrophie du condyle interne du fémur et encoche du plateau tibial. Cette anomalie bilatérale et symétrique apparaît dès l'âge de 7 ans.

Par contre, le cou palmé et l'implantation basse des cheveux sont tout à fait évocateurs d'un syndrome de Turner, ainsi que l'aspect radiologique des plateaux tibiaux (signe de Kosowicz).

Il existe, en plus, de fréquentes malformations viscérales associées (coarctation aortique, malformations rénales) pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

- Le développement psychomoteur est variable. Il faut cependant souligner la fréquence d'un quotient intellectuel bas qui dans certaines statistiques a atteint 25 à 75 p. 100.

- Chez le nourrisson le diagnostic peut être porté devant un lymphoedème très particulier des extrémités qui disparaît au cours des premières années de la vie.

■ **Les examens complémentaires :**

- **Les dosages hormonaux** témoignent de la carence ovarienne totale (les oestrogènes plasmatiques sont à l'état de traces) et de l'hyperstimulation hypophysaire (FSH élevée).

- **La cœlioscopie** montre deux trompes fines et un utérus infantile ; les ovaires sont réduits à un fin ruban aplati (bandelettes). Cette cœlioscopie ne s'impose que si l'on est en présence d'une mosaïque ou d'une forme incomplète (il existe des pubertés et même parfois quelques cycles chez certaines patientes) pour faire le bilan de l'état ovarien.

L'examen histologique révèle l'absence totale de tissu germinale. Il n'y a pas trace de follicules primordiaux.

Il s'agit d'une agénésie gonadique totale, bilatérale.

- **La formule chromosomique** est pathologique. La recherche du *corpuscule de Barr* sur des frottis jugaux est négative. Le caryotype témoigne d'une formule anormale : 45 XO.

■ **L'étiologie du syndrome de Turner.** C'est donc une aberration chromosomique qui est responsable de l'agénésie des gonades.

Étant donné l'absence du chromosome Y, l'évolution de l'appareil génital se fait spontanément dans le sens féminin ; mais, comme manque le 2^e X, les ovaires ne se développent pas.

Il faut cependant signaler que le caryotype n'est pas toujours 45 XO, et que des mosaïques ne sont pas exceptionnelles.

II. - AGÉNÉSIES ET DYSGÉNÉSIES PURES

Le syndrome de Turner n'est pas toujours en cause.

Certaines agénésies gonadiques ne s'accompagnent pas de malformations et la taille est normale.

Les oestrogènes sont également effondrés, les FSH élevés et la cœlioscopie montre de chaque côté une bandelette fibreuse correspondant aux ovaires.

Le caryotype est normal : 46 XX, ou bien c'est une mosaïque 46/45 voire 46/45/47.

Il existe aussi des mosaïques XY/XO. Dans ces cas, apparaissent des signes de virilisation à l'âge de la puberté. La cœlioscopie montre une dysgénésie asymétrique avec un ovaire en bandelette d'un côté et un testicule de l'autre, coexistant avec un utérus et des trompes.

III. - TRAITEMENT

Dans tous les cas où l'aménorrhée est d'origine gonadique, le traitement ne peut être que substitutif.

Il faut prescrire des cycles artificiels pour permettre le développement des caractères sexuels secondaires et déterminer des menstruations.

En cas de syndrome de Turner, il faut administrer au début de très faibles doses d'œstrogènes afin de ne pas bloquer prématurément la croissance. Mais, malgré cela, la taille reste très inférieure à la normale.

La castration s'impose s'il existe un Y dans la formule chromosomique ou le moindre signe clinique de virilisation (risque de gonadoblastome).

C. - TUMEURS ENDOCRINES DE L'OVAIRE

Ce terme englobe les tumeurs malignes ou bénignes développées aux dépens d'éléments constitutifs de l'ovaire et représentant des structures gonadiques mâles ou femelles à des stades différents de maturité. Mais, ces tumeurs ne sont pas constamment sécrétantes, et c'est l'examen histologique post-opératoire qui permet de les classer dans les tumeurs endocrines.

Les chorio-épithéliomes ovariens sortent du cadre de cette question, car ni leur morphologie ni leur sécrétion ne s'apparentent à celles des gonades.

I. - ANATOMO-PATHOLOGIE

La fréquence des tumeurs endocrines de l'ovaire est faible en regard des autres tumeurs de l'ovaire (2 à 7 % selon les statistiques).

■ **L'aspect macroscopique** est commun à l'ensemble de ces tumeurs. Il s'agit de tumeurs solides, souvent de teinte jaune.

Leur taille varie de 1/2 cm de diamètre (thécomes surtout) à 30 cm de diamètre.

■ **L'aspect histologique.** On distingue des tumeurs féminisantes et masculinisantes, selon les hormones sécrétées.

- **Les tumeurs masculinisantes** groupent :
 - les thécomes développés aux dépens de la thèque interne d'un follicule ;
 - les tumeurs de la *granulosa* développées à partir des cellules de la *granulosa* ;
 - les *gynoblastomes* enfin, qui contiennent à la fois des cellules dérivant de la thèque interne et des cellules dérivant de la *granulosa*.
- **Les tumeurs féminisantes** groupent :
 - les *arrhénoblastomes*, ou plutôt des androblastomes, qui miment d'assez près un tissu leydigien ordonné autour de canaux préfigurant les tubes séminifères ;

– les *arrhénomes sertoliens* sont formés de tubes pleins, arrondis, et ne contiennent pas de tissu leydigien ;

– les *arrhénomes leydigiens* sont uniquement formés de cordons cellulaires d'aspect endocrine. L'aspect général ressemble à la corticosurrénale. Il n'y a pas de tubes séminifères, même ébauchés.

II. – CLINIQUE

1° *Symptomatologie tumorale*

La symptomatologie des tumeurs endocriniennes peut être la même que celle de toute tumeur ovarienne, c'est-à-dire qu'elles peuvent se manifester par :

- des douleurs ou une pesanteur pelvienne ;
- des anomalies menstruelles ;
- des troubles vésicaux : pollakiurie ;
- une augmentation de volume de l'abdomen.

Mais, ces signes sont inconstants et souvent la découverte d'une tumeur latéro-utérine est fortuite.

Enfin, il n'est pas exceptionnel qu'une ascite soit associée à cette tumeur.

Quant aux tumeurs de petite taille, elles passent longtemps inaperçues, surtout si les manifestations endocrines sont minimales.

2° *Syndrome endocrinien*

Nous avons vu que les tumeurs ovariennes n'ont pas toutes de fonction hormonale. Mais, quand existe un tableau endocrinien, il est très évocateur. Il peut s'agir soit d'une surcharge œstrogénique, soit d'une virilisation.

■ **La surcharge œstrogénique** a des conséquences différentes selon l'âge.

– Chez l'enfant, la sécrétion d'œstrogènes par le tissu tumoral entraîne une pseudo-puberté précoce iso-sexuelle. L'attention est attirée par le développement des seins et par l'apparition d'une discrète pilosité pubienne. Enfin, l'hémorragie utérine existe presque toujours, ainsi qu'une brutale poussée de croissance.

Le diagnostic de puberté d'origine ovarienne est orienté par le dosage des gonadostimulines (FSH et LH) plasmatiques, indiquant des chiffres normaux pour l'âge de l'enfant, contrairement à ce que l'on observe dans les pubertés « hautes ». Les œstrogènes plasmatiques sont élevés.

L'examen le plus important est alors la coelioscopie, qui permet de visualiser la tumeur, même si elle est de petite taille.

– Chez la femme en période de maturité ovarienne, la surcharge œstrogénique est beaucoup plus difficile à apprécier. Bien sûr, il existe souvent des métrorragies, mais il faut les rapporter à leur véritable cause et non pas s'arrêter à un diagnostic d'hyperplasie de l'endomètre ou de polype qui ne sont que des conséquences du déséquilibre hormonal.

Finalement, ce sont les dosages hormonaux qui auront le plus de valeur. Mais, il faut surtout penser à les demander, et les compléter par la coelioscopie.

– **Après la ménopause**, ce sont les métrorragies qui alarment. Après avoir éliminé la possibilité d'une imprégnation hormonale exogène, les dosages hormonaux et la coelioscopie vont affirmer le diagnostic.

Mais le bilan complet (frottis de dépistage, biopsie de l'endomètre, hystéroggraphie, mammographie), comme d'ailleurs avant la ménopause, s'efforcera d'éliminer un cancer de l'endomètre ou du sein coexistant avec la tumeur, et conséquence de la surcharge œstrogénique.

■ **Le syndrome de virilisation** est la conséquence de la sécrétion d'androgènes par le tissu tumoral.

– **Chez la petite fille**, l'attention est attirée par l'amorce d'une pseudo-puberté précoce hétéro-sexuelle.

– **Chez la femme en période de maturité ovarienne**, la symptomatologie est dominée par une spanioménorrhée ou une aménorrhée; une hyperandrogénie (hypertrichose, acné, séborrhée, modifications de la voix, alopecie fronto-pariétale).

L'étude hormonale révèle l'augmentation du taux des androgènes circulants (testostérone, $\Delta 4$ androsténone). L'importance de la sécrétion signant l'origine tumorale de l'hypersécrétion. Le diagnostic de localisation se fait grâce à la pratique de dosages étagés et à la coelioscopie.

– **Chez la femme ménopausée**, il s'agit aussi d'une virilisation progressive.

III. – TRAITEMENT

Le traitement varie selon l'âge de la femme, ses désirs de grossesse et le type de tumeur : bénigne ou maligne.

■ **Les tumeurs endocrines bénignes**. Chez la femme jeune et a fortiori chez l'enfant, le traitement chirurgical sera conservateur (tumorectomie ou ovariectomie unilatérale).

Après la ménopause, malgré la bénignité de la tumeur, on pratiquera une annexeomie et, en cas de tumeur féminisante, on fera également une hystérectomie étant donnée la fréquence du cancer de l'endomètre associé à ce genre de tumeur.

Le pronostic des tumeurs bénignes est bon.

■ **Les tumeurs endocrines malignes**. La chirurgie non conservatrice reste le traitement essentiel. Elle sera complétée par la radiothérapie et/ou la chimiothérapie.

Mais à l'heure actuelle, l'efficacité du traitement, comme d'ailleurs pour les autres tumeurs malignes de l'ovaire, est très modeste.

D. – MÉNOPAUSE

La ménopause, marquée cliniquement d'une façon précise par la disparition des règles, s'étale sur plusieurs mois ou années.

On peut en fait distinguer trois périodes :

– **La période pré-ménopausique**, qui survient huit à dix ans avant la ménopause, est marquée par des cycles irréguliers (courts ou longs) et coïncide avec un déficit progestéronique tandis que la sécrétion œstrogénique est conservée. D'autre part, il semble que les mécanismes de rétrocontrôle, entre l'hypothalamo-hypophyse et les ovaires commencent à s'altérer.

Il existe une période de durée variable pendant laquelle la femme est en *hyperœstrogénie relative* alors même que les règles ont disparu. Cette période est essentielle à reconnaître pour la thérapeutique car elle correspond à une préménopause biologique.

– **La période de ménopause confirmée** correspond à l'arrêt des règles et à l'épuisement du stock de follicules ovariens. A cette époque, la carence œstrogénique s'ajoute à la carence en progestérone, tandis que le taux de FSH plasmatique augmente très nettement, augmentation déjà amorcée dans la préménopause ; ceci étant probablement dû à une baisse de la sécrétion d'inhibine. C'est l'époque des bouffées de chaleur.

Cette période de ménopause confirmée survient en moyenne à 52 ans en Europe.

– **La période post-ménopausique** est dominée par les troubles trophiques liés à la carence œstrogénique. A ce stade, le plus souvent, les bouffées de chaleur ont disparu, mais le taux de FSH plasmatique peut rester élevé pendant des années après la ménopause.

1° *Manifestations cliniques et métaboliques de la ménopause*

■ **La période de pré-ménopause.** Les manifestations cliniques sont celles du déficit en progestérone. Les cycles sont irréguliers, souvent trop courts. Il existe un syndrome prémenstruel d'intensité variable, associé à des mastodynies. Il existe aussi des troubles du caractère à type d'anxiété et d'agressivité.

On insiste depuis quelques années sur l'importance primordiale qui doit être accordée à ces troubles et à leur correction. En effet, le déficit en progestérone, coexistant avec une fonction œstrogénique conservée, multiplie d'une façon significative les risques de cancer de l'endomètre et de cancer du sein.

■ **La période de ménopause confirmée.** Les manifestations cliniques les plus caractéristiques découlent du déficit œstrogénique, que l'hyperstimulation hypophysaire n'arrive pas à corriger.

Les bouffées de chaleur sont très importantes dans près de la moitié des cas. Elles s'accompagnent volontiers de sueurs nocturnes, d'acroparesthésies nocturnes, de céphalées et de troubles circulatoires veineux.

Les syndromes dépressifs sont fréquents et reposent sur le choc psychologique que représente la ménopause pour nombre de femmes qui se voient

définitivement « vieilles ». Mais il ne faut pas négliger dans la genèse de ce trouble l'hypoœstrogénie dont la correction fait disparaître en partie la symptomatologie.

Les modifications métaboliques sont sérieuses sur le plan calcique. Une diminution de 15 % de la masse osseuse survient au cours du vieillissement dans les deux sexes. Mais ce phénomène s'accélère chez la femme à partir de la ménopause.

Par ailleurs, le taux des triglycérides et du cholestérol s'élève à partir de la ménopause. Le risque d'accidents vasculaires augmente.

■ **La période post-ménopausique.** La carence prolongée en œstrogènes entraîne des troubles trophiques vulvo-vaginaux et urinaires.

Parmi ceux-ci, il faut citer les vaginites à répétition, l'atrophie vulvo-vaginale avec dyspareunie, les cystites à répétition avec urines claires, les mictions impérieuses, voire l'incontinence urinaire.

2° Modifications endocriniennes

■ Les stéroïdes :

– La période de pré-ménopause est caractérisée par la raréfaction progressive des ovulations.

Il en résulte un état de dysovulation qui peut s'exprimer par une phase lutéale trop courte, un corps jaune inadéquat, un cycle totalement anovulatoire.

Mais, dans les trois cas, il y a une insuffisance en progestérone contrastant avec une hyperœstrogénie relative.

FSH augmente par à-coups, provoquant une sécrétion œstrogénique parfois très élevée alors que le taux de progestérone reste bas.

Aux explorations classiques (courbe thermique, biopsie d'endomètre, dosage du prégnandiol dans les urines) s'ajoute le dosage de la progestérone plasmatique par radio-immunologie. Le taux normal de progestérone (15 à 25 ng/ml) est extrêmement abaissé, et, pendant des années, il existe un déséquilibre hormonal en faveur des œstrogènes.

– La période de ménopause confirmée. Le stock folliculaire ovarien est totalement épuisé. La sécrétion d'œstradiol 17- β s'effondre. L'aménorrhée s'installe.

En pratique, les signes d'insuffisance œstrogénique apparaissent quand le taux plasmatique d'œstradiol 17- β descend au-dessous de 50 pg/ml (la concentration normale étant de 100 pg/ml en phase pré-ovulatoire et 200 pg/ml en phase lutéale).

A la période de ménopause confirmée, l'œstradiol 17- β plasmatique n'excède pas 10 pg/ml.

Par contre, la production d'œstrone reste sensible à la ménopause. Elle provient de la conversion de précurseurs androgéniques au niveau de tissus périphériques (tissu adipeux en particulier).

Par ailleurs, la production d'androgènes (testostérone et $\Delta 4$ androstène-dione) par le tissu interstitiel de l'ovaire est conservée bien qu'abaissée et, en l'absence de sécrétion œstrogénique et progestative, il existe une hyperandrogénie relative.

■ **L'activité hypothalamo-hypophysaire à la ménopause.** A la période de pré-ménopause, l'hypophyse réagit à la diminution des stéroïdes sexuels et de l'inhibine en augmentant le taux des gonadotrophines, par un mécanisme de rétrocontrôle classique.

Le taux de FSH est le premier à augmenter, suivi quelques années plus tard par la LH, lorsque l'œstradiolémie chute.

3° *Traitement de la péri-ménopause et de la ménopause confirmée.*

L'indication du traitement hormonal continue à soulever des controverses. Cependant les situations hormonales expliquées ci-dessus ne sont pas sans inconvénients :

– **L'hyperœstrogénie de la péri-ménopause** a des conséquences multiples et graves :

- troubles du caractère à type d'anxiété,
- anomalies du cycle menstruel, conséquences d'anomalies cellulaires au niveau de l'utérus : fibromes, hyperplasie de l'endomètre, cancer de l'endomètre.
- anomalies mammaires : mastodynies, mastopathies bénignes, peut-être cancer du sein.

Un traitement progestatif bien conduit à cette période permet de prévenir ou de réduire les risques.

– **L'hypoœstrogénie de la ménopause confirmée** n'est pas moins maléfique avec :

- troubles du caractère à type de dépression,
- ostéoporose aux conséquences catastrophiques,
- augmentation de la pathologie cardiovasculaire dont le taux rejoint celui de l'homme.

Ces traitements semblent actuellement sans danger à condition de respecter des règles simples :

- jamais d'œstrogènes à la péri-ménopause,
- à la ménopause confirmée toujours associer un progestatif au traitement œstrogénique,
- bilan complet avant l'institution d'un traitement et une fois par an :
 - examen clinique attentif des seins complété par la prescription d'une mammographie au moindre doute.

L'existence d'antécédents familiaux de cancer du sein ou personnels de mastopathie bénigne ou a fortiori d'un cancer du sein ou de l'endomètre contre-indique l'utilisation d'œstrogènes :

- examen gynécologique avec frottis cervico-vaginaux et aspiration endométriale,
- recherche de facteurs favorisant de thrombose vasculaire.

■ **La phase pré-ménopausique.** La logique est de prescrire une thérapeutique lutéomimétique durant la période lutéale théorique, c'est-à-dire du 15^e au 25^e jour du cycle. Mais, quand les troubles sont intenses, il convient de commencer le traitement dès le 10^e jour du cycle, ce qui a l'avantage d'être contraceptif lorsque l'on utilise des progestatifs forts (dérivés de norstéroïdes). Les produits les plus utilisés sont l'acétate de noréthistérone (*Norluten*), le

lynestrénol (*Orgamétil*), le diacétate d'éthynodiol (*Lutométrodiol*), la médroxyprogestérone (*Farlutal*) et plus récemment la progestérone naturelle (*Utrogestan*).

■ La phase de ménopause confirmée

Le traitement de l'insuffisance œstrogénique dépend des manifestations cliniques, de la demande des patientes et de l'absence de contre-indication. Il faut de toute façon faire un examen clinique gynécologique soigneux, sans oublier de palper les seins, faire des frottis aux 3 niveaux et faire une mammographie au moindre doute.

Le traitement œstrogénique ne doit jamais être isolé, il faut toujours y adjoindre un traitement progestatif afin de compenser les effets carcinogènes des œstrogènes. Il faut utiliser les doses minimales actives sous forme séquentielle pour faire disparaître les symptômes. La voie d'administration la moins nocive doit éviter d'inonder le foie par les œstrogènes. La voie percutanée est la plus logique. Le schéma comporte du 17- β œstradiol par voie percutanée (*Estrogel*) du 1^{er} au 25^e jour du mois, associé à un progestatif du 15^e au 25^e jour du mois, soit progestérone naturelle (*Utrogestan**), soit un norstéroïde si un effet antioestrogènes majeur est recherché (*Orgamétil**, *Lutométrodiol**).

En cas de contre-indication à l'utilisation d'œstroprogestatifs si les bouffées de chaleur sont mal supportées on a suggéré l'utilisation :

- de la clonidine à petites doses (*Catapressan*^(R)),
- de la bêta alanine (*Abufène*^(R)),
- de sédatifs,
- du sulpiride et de ses dérivés (*Dogmatil*^(R) - *Agréal*^(R)) très efficaces sur les bouffées de chaleur, mais qui stimulent la sécrétion de prolactine ce qui n'est peut-être pas sans inconvénients.

L'existence d'anomalies vulvaires comme le kraurosis relève non des œstrogènes mais d'un traitement androgénique local.

HIRSUTISME

I. – DÉFINITION

L'*hirsutisme* se caractérise par l'existence chez la femme d'une pilosité à des endroits où elle n'existe pas normalement : visage (barbe, moustache, favoris), thorax (région inter mammaire et périmamelonnaire), abdomen (ligne blanche), périnée, face interne des cuisses, creux inguinaux, lombes.

L'*hypertrichose*, simple exagération de la pilosité normale, se développe aux dépens des poils somatiques (jambes, avant-bras, creux axillaires). La distinction entre les deux n'est pas académique : en effet les poils somatiques ne sont pas hormono-dépendants et leur présence n'impose donc pas de bilan endocrinien.

Le *virilisme* associe à l'hirsutisme d'autres signes d'hyperandrogénie : acné, séborrhée, voix grave, musculature développée, hypertrophie clitoridienne.

II. – RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

1° *Origine des androgènes chez la femme*

L'origine des androgènes est triple : ovarienne, surrénalienne et conversion périphérique (hépatique et cutanée) des stéroïdes. Ainsi la $\Delta 4$ -androsténone provient pour moitié de la surrénale et pour moitié de l'ovaire ; pour la testostérone 30 % est d'origine ovarienne et 70 % est d'origine périphérique ; la déhydroépiandrostérone (DHA) et le sulfate de DHA sont principalement d'origine surrénalienne (ce sont d'ailleurs des androgènes faibles) ; quant à la dihydrotestostérone (DHT) circulante elle est un produit du métabolisme hépatique de la testostérone.

2° *Le transport plasmatique*

La $\Delta 4$ -androsténone circule libre, ainsi sa clairance métabolique est stable, le taux circulant reflète directement la production. La testostérone

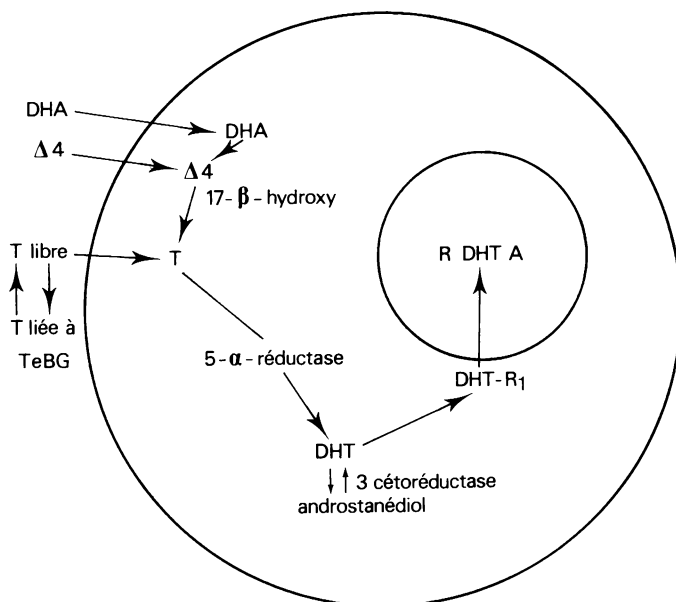


FIG. 107 - Action cellulaire des androgènes.

R = Récepteur cytosolique ; A = Accepteur nucléaire.

circule liée à une protéine testostérone estradiol Binding Globuline ou Sex Binding Globuline (TeBG ou SBG).

Sa clairance métabolique dépend donc du taux de cette protéine et le taux plasmatique ne dépend plus uniquement de la production.

3° Action périphérique des androgènes

Le système pilosébacé des zones androgéno-dépendantes comporte un système de transformation des androgènes et un système de récepteurs.

En réalité le problème ne se pose pas en termes aussi tranchés.

Bien sûr il existe des hirsutismes par hyperproduction d'androgènes (tumeurs, dystrophie ovarienne...), mais le plus souvent l'apparition d'un hirsutisme dépend de la conjonction de deux facteurs :

- le taux de production des androgènes,
- la réceptivité individuelle de la peau.

Ainsi tous les intermédiaires sont possibles pour expliquer l'apparition d'un hirsutisme entre : une production élevée avec une réceptivité normale jusqu'à une production normale avec une réceptivité élevée (hirsutisme idiopathique vrai). A l'opposé on voit des taux d'androgènes supérieurs à la normale mais sans hirsutisme du fait d'une réceptivité basse.

La testostérone libre pénètre dans la cellule où elle est transformée par une 5 α réductase de façon irréversible en dihydrotestostérone (D.H.T.). Celle-ci

peut soit se fixer sur un récepteur cytosolique puis être transférée sur un accepteur nucléaire induisant ainsi une synthèse protéique, soit être transformée en androstenediol par une 3-céto-réductase, forme d'élimination et de réserve de la DHT. La $\Delta 4$ androsténone sera transformée en testostérone avant de suivre le même chemin.

III. – PHYSIOPATHOLOGIE

L'hirsutisme peut donc résulter, soit d'un excès d'androgènes (apport exogène ou hyperproduction ovarienne ou surrénalienne), soit d'une utilisation périphérique exagérée (la 5α réduction est mesurable au niveau des fibroblastes cutanés et a été trouvée augmentée dans l'hirsutisme idiopathique).

Cependant le problème se complique lorsque l'on sait que la testostérone accroît l'activité de la 5α réductase et abaisse le taux de TeBG augmentant ainsi sa propre fraction libre.

Dans l'hirsutisme idiopathique l'accord n'existe pas actuellement pour savoir quel est le *primum movens* :

- hypersensibilité primitive de la 5α réductase à la testostérone,
- élévation minime de la production des androgènes d'origine surrénalienne ou plus certainement ovarienne.

IV. – EXAMEN CLINIQUE

L'examen clinique d'une femme hirsute est un temps essentiel permettant le plus souvent de trouver une bonne orientation étiologique. *L'interrogatoire* précise l'origine ethnique, recherche l'existence d'une forme familiale et des antécédents familiaux d'hyperandrogénie par déficit enzymatique corticosurrénalien ou de dystrophie ovarienne. On n'omettra pas de demander s'il y a eu un traitement androgénique patent ou masqué (anabolisants protéiques). Enfin l'histoire de cet hirsutisme sera précisée : date de début (la situer par rapport à la puberté en s'enquérant des modalités de celle-ci), évolutivité (progressive ou explosive), vitesse de repousse après épilation et rasage, existence de signes d'accompagnement : séborrhée (nombre de shampoings par semaine), acné, modification morphologique et de la voix, histoire des cycles, existence d'une stérilité...

L'examen physique : on mesurera le poids, la taille (à rapporter au reste de la famille), la tension artérielle. On précisera l'importance de l'hirsutisme en le cotant. Rien n'est plus variable que la gêne provoquée chez la femme par cette affection : désintérêt vis-à-vis d'une pilosité majeure supérieure à la moyenne des hommes, fixation sur des poils qu'avec la meilleure volonté du monde vous ne pourriez apercevoir. Enfin l'examen gynécologique devra permettre d'éliminer des anomalies des organes génitaux externes et de rechercher de gros ovaires.

V. – LES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Les dosages de la testostérone et de la 17 OH progestérone plasmatique de base et après *Synacthène* sont nécessaires et bien souvent suffisants. Le dosage des 17-cétostéroïdes urinaires pose le problème inhérent aux dosages urinaires (validité du recueil urinaire) et mesure de trop nombreux paramètres pour être utilisable.

La DHT plasmatique ne reflète que la conversion hépatique des androgènes. Le glycuronide de testostérone urinaire dépend lui aussi du métabolisme hépatique.

Le dosage de l'androsténediol urinaire serait plus intéressant mais n'est le plus souvent pas nécessaire au diagnostic.

Quant aux tests dynamiques de stimulation et de freinage leur interprétation est rendue très difficile par les actions multiples des produits utilisés. A la suite de l'examen clinique et du dosage de testostérone, de $\Delta 4$ -androsténedione et de la 17 OH progestérone plasmatiques de base et après *Synacthène*, on sera orienté vers telle ou telle cause et l'on pourra bien entendu étoffer l'exploration d'exams à visée diagnostique ou de localisation (dosage des androgènes surrénaliens, freinage par œstroprogestatifs et dexaméthasone, UIV, échographie, tomodensitométrie, dosages étagés, coelioscopie...).

VI. – LA DÉMARCHE DU DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Un hirsutisme récent, important, très évolutif associé à des signes de virilisation avec testostérone et $\Delta 4$ -androsténedione très élevés ($t > 1,5$ ng/ml, $\Delta 4A > 5$ ng/ml) doit faire rechercher *une tumeur* (surrénale ou ovarienne) ou rarement *une hypertéchose ovarienne* (hyperplasie bilatérale du stroma).

– *Un hirsutisme ancien*, majeur, avec une petite taille, hypertrophie musculaire, antécédents familiaux et puberté anormale associée parfois à des anomalies des organes génitaux externes et rarement à une hypertension artérielle, testostérone et $\Delta 4$ -androsténedione élevées sont en faveur d'une hyperandrogénie par déficit enzymatique cortico-surrénalien. Le diagnostic sera confirmé par le dosage plasmatique des précurseurs du cortisol (17-hydroxyprogestérone avant et après *Synacthène* immédiat).

On insiste actuellement sur la possibilité de déficit enzymatique cortico-surrénalien avec signes cliniques mineurs et taux très modérément élevé des androgènes circulants amenant certains auteurs à doser systématiquement la 17-hydroxyprogestérone de base et après stimulation devant tout hirsutisme.

– *Hirsutisme ayant débuté à la puberté* avec des troubles des règles et une stérilité parfois associée à une obésité. Testostérone et $\Delta 4$ -androsténedione modérément élevées ($0,8 < t < 1,5$ ng/ml) ($2,4 < \Delta 4 < 5$ ng/ml) doivent faire évoquer une dystrophie ovarienne ou un déficit enzymatique cortico-surrénalien (voir p. 327).

– *Hirsutisme ancien, dans un contexte ethnique et familial*, d'aggravation progressive, sans troubles des règles, testostérone et $\Delta 4$ -androsténedione normales ou très modérément augmentées sont en faveur d'un hirsutisme idiopathique ou d'un déficit enzymatique cortico-surrénalien.



FIG. 108. – *Hirsutisme idiopathique.*
a) Vue de face. b) Vue de profil.

VII. – TRAITEMENT

Le traitement est fonction de l'étiologie.

Lorsqu'il existe une hypersécrétion d'androgènes, il faut la supprimer :

- par la chirurgie en cas de tumeur ;
- par freinage surrénalien par la corticothérapie dans les hyperandrogénies dues à déficit enzymatique corticosurrénalien ;
- par freinage ovarien dans les dystrophies ovariennes et les hyperthécoses ovariennes au moyen d'œstroprogestatifs suffisamment dosés (50 μ g).

Dans l'hirsutisme idiopathique les œstrogènes peuvent avoir un effet bénéfique en freinant la sécrétion hypophysaire de LH, en augmentant le taux de TeBG (diminuant ainsi la T libre) et en inhibant la liaison de la DHT à son récepteur. Ils ne doivent jamais être prescrits seuls, mais toujours associés à un progestatif non androgénique (progestérone naturelle ou dérivé de la 17-OH-progestérone).

Enfin un grand espoir est né avec l'apparition d'un anti-androgène l'acétate de cyprotérone qui est antigonadotrope et qui inhibe la liaison de la DHT à son récepteur. Il doit être prescrit à dose suffisante (50 mg/jour pendant 20 j./mois) associé à un traitement œstrogénique séquentiel (10 j./mois).

Son efficacité est telle qu'il n'est actuellement plus réservé à l'hirsutisme idiopathique mais est employé aussi dans les dystrophies ovariennes.

Les traitements esthétiques seront utilisés soit seuls si l'hirsutisme est mineur, soit en cas de traitement efficace avant que celui-ci n'ait fait son effet

Tableau LVI. – *Attitude pratique.*

CLINIQUE	BIOLOGIE	DIAGNOSTIC	TRAITEMENT
Hirsutisme récent important Évolutif avec virilisation	testostérone très élevée > 1,5 ng/ml	Tumeur (Ovaire Surrénale)	Chirurgie
		Injection d'androgènes, d'anabolisants protéiques	Interruption du traitement
Hirsutisme ancien important ± virilisme ± petite taille	testostérone élevée 17 OHP élevée	Déficit enzymatique cortico-surrénalien	Dexaméthasone
Hirsutisme début à la puberté troubles des règles hypofertilité	testostérone modérément élevée $0,6 < T < 1,5$ ng 17 OHP nle →	Dystrophie ovarienne	œstrogéostatifs fortement dosés ou acétate de cyprotérone
	17 OHP ↗ →	Déficit enzymatique cortico-surrénalien	Dexaméthasone
Hirsutisme ancien isolé	testostérone normale 17 OHP ↗ →	Déficit enzymatique cortico-surrénalien	dexaméthosone
	17 OHP nle →	Hirsutisme idiopathique	acétate de cyprotérone

(la vie d'un poil est de plusieurs mois). Ils consistent en épilation électrique pour le visage, épilation à la cire, à la pince, décoloration dans les autres régions du corps.

Le rasage est toujours proscrit.

EN CONCLUSION

L'hirsutisme ne doit pas être considéré comme un problème esthétique mineur car, comme on vient de le voir, il peut révéler une pathologie grave. Un examen clinique bien conduit, des dosages plasmatiques hormonaux permettent le plus souvent de faire un diagnostic précis et d'instituer un traitement efficace.

LA PUBERTÉ

I – INTRODUCTION

La puberté se définit étymologiquement par l'apparition de la pilosité pubienne ; en réalité, il s'agit d'un phénomène physiologique complexe amenant des transformations somatiques et psychologiques profondes, aboutissant chez la fille comme chez le garçon à la possibilité de procréation. La puberté se déroule dans les deux sexes pendant une période de 4 ans environ.

Le repère le plus fidèle du niveau de maturation nécessaire au déclenchement de la puberté est l'âge osseux évalué grâce à l'atlas de Greulich et Pyle, lorsqu'apparaît le sésamoïde du pouce.

II – PUBERTÉ NORMALE

I. – PHÉNOMÈNES HORMONAUX

■ **Le déclenchement de la puberté** a une origine controversée. Le rôle de la surrénale a été depuis longtemps envisagé car l'élévation des corticostéroïdes est le signe annonciateur de la puberté. Il est actuellement confirmé que c'est la déhydroépiandrostérone qui subit l'augmentation la plus précoce dans les deux sexes. Ceci se produit sans modification de l'ACTH, ce phénomène surrénalien peut n'être que le témoin d'un signal hypothalamo-hypophysaire ou le détonateur de toute la puberté.

En faveur d'une origine hypothalamique du déclenchement pubertaire, il faut citer les travaux récents de Knobil chez le singe rhésus. Chez des femelles impubères dont l'hypothalamus a été détruit, l'injection régulière de bolus de LHRH à une dose et un rythme fixes déclenche une puberté normale suivie d'ovulation. Il s'agit là d'un argument important en faveur de l'origine hypothalamique de la puberté.

■ Les hormones gonadotropes

Le taux sanguin des gonadotrophines s'élève au cours de la puberté, l'élévation de la L.H. étant retardée par rapport à celle de la FSH. Un fait marquant à cette période est l'apparition de pics de sécrétion des gonadotrophines pendant le sommeil.

L'épreuve à la LHRH montre une augmentation de la réserve hypophysaire de LH et FSH. La réponse de la LH tout d'abord inférieure à celle de FSH s'élève secondairement.

■ Stéroïdes gonadiques

Chez le garçon la testostérone s'élève parallèlement à l'augmentation de volume du testicule, et la réponse à l'injection de HCG augmente brutalement dès le stade P2 de Tanner.

Chez la fille, l'augmentation du taux de l'estradiol est progressive. Pendant plusieurs années les cycles sont anovulatoires puis dysovulatoires, créant une situation d'hyperœstrogénie (première fenêtre œstrogénique).

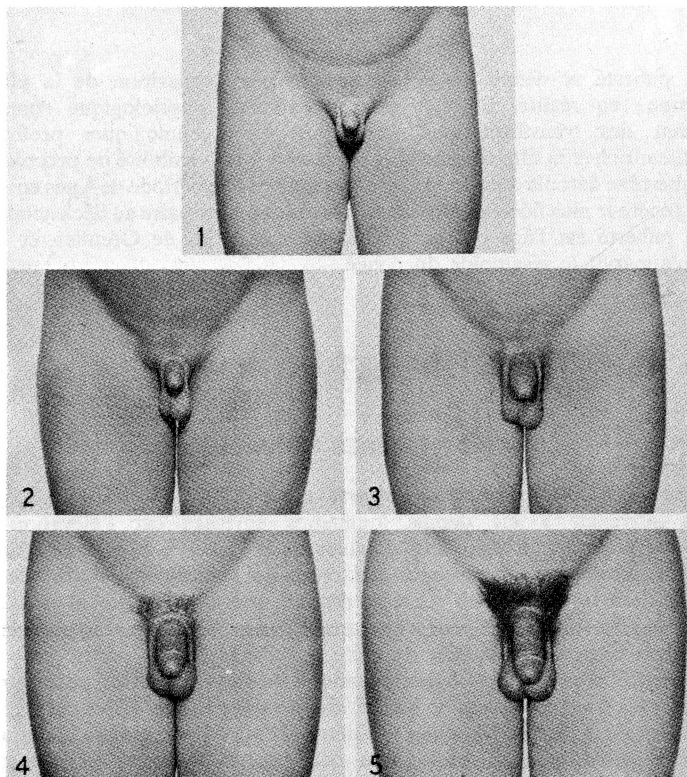


FIG. 109. – Développement de la verge (d'après J.M. Tanner).

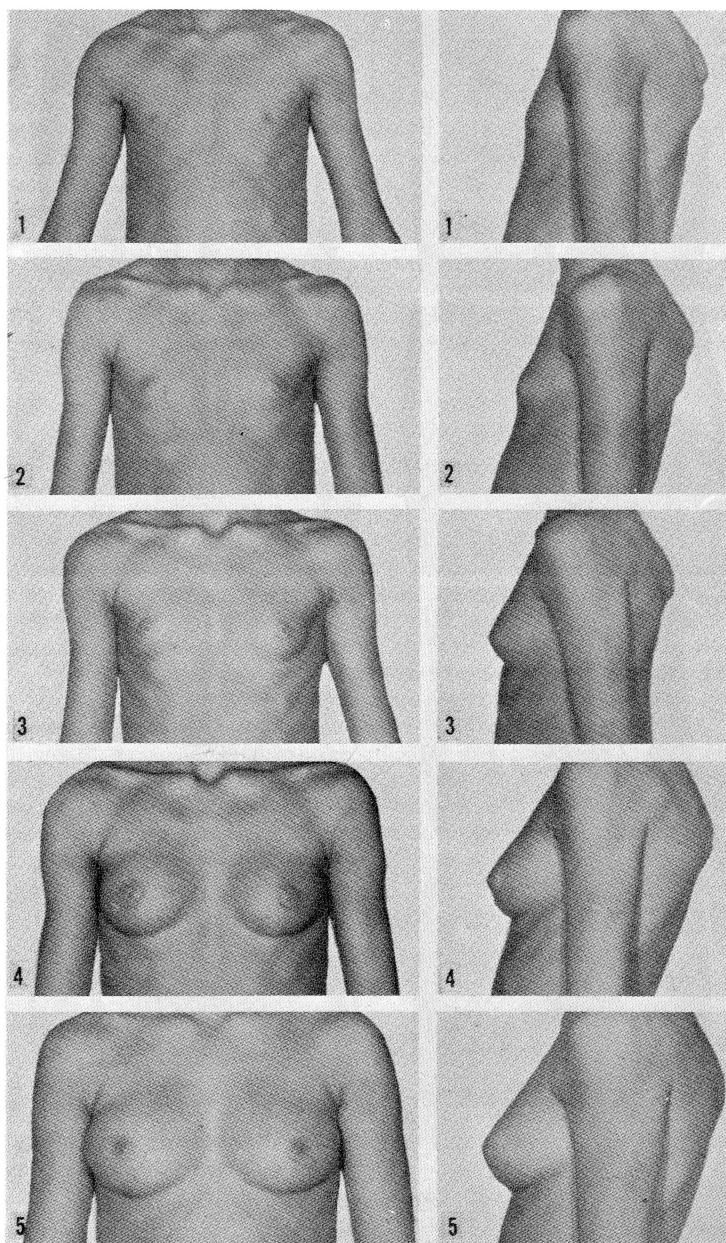


FIG. 110. - *Développement mammaire* (d'après J.M. Tanner).

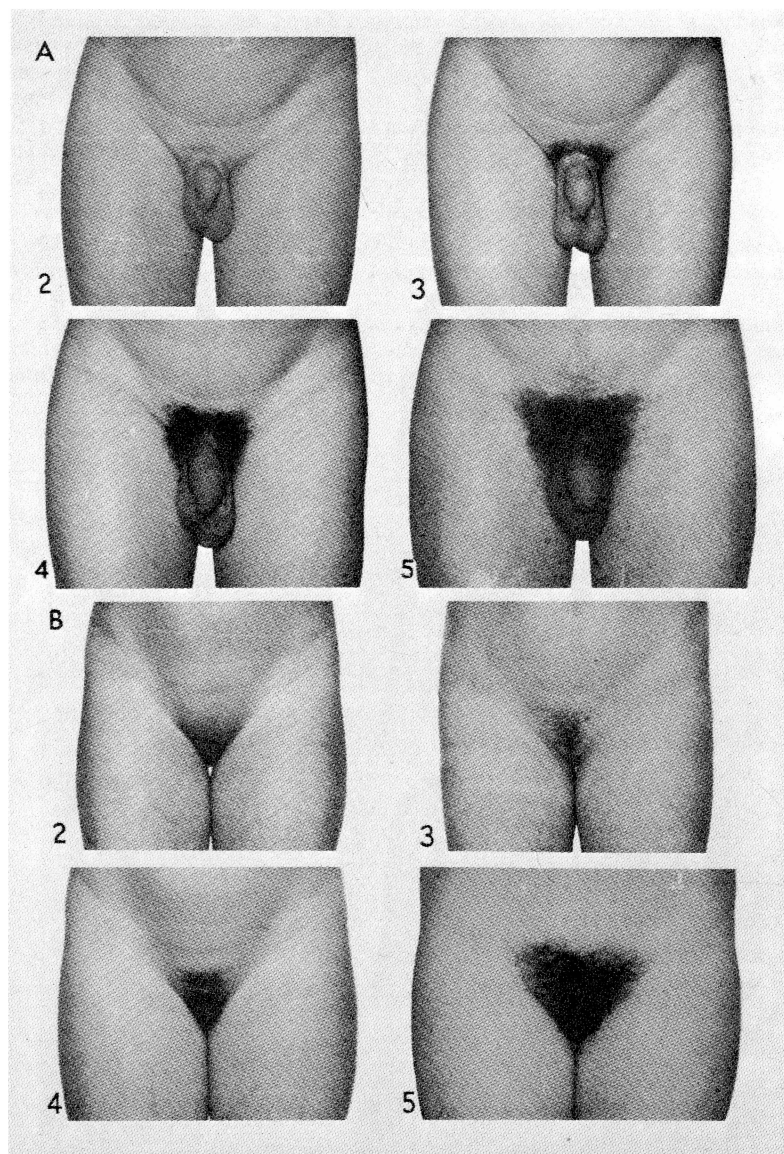


FIG. 111 -. Développement de la pilosité pubienne
A. chez le garçon
B. chez la fille

II. – PHÉNOMÈNES CLINIQUES

■ *Chez le garçon*

La puberté débute alors qu'apparaît le sésamoïde du pouce, en moyenne vers 13 ans, mais peut être avancée jusqu'à 10 ans et retardée jusqu'à 16 ans.

L'augmentation du volume testiculaire est le premier signe précédant de 6 mois l'apparition des caractères sexuels secondaires (dus à l'imprégnation androgénique). La mensuration du testicule constitue un indice de maturation pubertaire.

La croissance de la verge, la modification du scrotum ont lieu ultérieurement (sur deux ans). Puis apparaissent plus lentement la pilosité pubienne, axillaire, du visage et du corps et les modifications de la silhouette et de la voix.

Il faut souligner la fréquence en début de puberté d'une petite gynécomastie qui régressera ultérieurement (à ne pas confondre avec une gynécomastie pathologique).

Ces modifications permettent d'apprécier le stade pubertaire selon la cotation de Tanner (cf. fig. 109).

■ *Chez la fille*

Les premiers signes de puberté sont le développement des seins (parfois unilatéral au début) et de la pilosité pubienne.

Il permet là encore une classification en stades de Tanner (cf. fig. 110). En moyenne la puberté débute vers 10 ans 1/2 mais avec un écart possible entre 8 ans 1/2 et 14 ans. Les modifications de la vulve apparaissent avec l'hypertrophie des grandes lèvres, les petites lèvres deviennent saillantes, l'utérus augmente de volume.

Les premières règles surviennent en général deux ans après, en même temps que la pilosité axillaire. Pendant plusieurs mois et même années les cycles peuvent être anovulatoires par immaturité hypophysaire.

Dans les deux sexes la puberté s'accompagne de modifications du psychisme mais aussi d'un bond de croissance en taille et en poids, pouvant atteindre 8 à 12 cm et 8 à 11 kg par an. Secondairement les hormones stéroïdes sont responsables de la soudure progressive des cartilages de conjugaison entraînant un arrêt de la croissance.

III – ANOMALIES DE LA PUBERTÉ

I. – AVANCES PUBERTAIRES (PUBERTÉS PRÉCOCES)

La puberté précoce se définit par l'apparition des signes pubertaires avant 10 ans chez le garçon et 8 ans chez la fille. Elle est beaucoup plus fréquente chez la fille (70 %) que chez le garçon.

On distingue les pubertés précoces vraies d'origine hypothalamo-hypophysaire, des fausses pubertés précoces d'origine périphérique (gonadique ou surrénalienne) ou iatrogène.

On dit que la puberté est isosexuelle lorsqu'elle se développe dans le sens du phénotype.

1° Pubertés précoces vraies

■ Liées à une lésion cérébrale.

Les lésions de la région hypothalamo-hypophysaire peuvent entraîner une sécrétion de gonadostimulines responsables de la puberté précoce. Le plus souvent il s'agit de tumeurs (gliomes, pinéalomes astrocytomes, hamartomes).

D'autres maladies cérébrales peuvent entraîner une puberté précoce vraie : séquelle de méningite, encéphalopathie congénitale, hydrocéphalie, sclérose tubéreuse de Bourneville, neuro-fibromatose de Recklinghausen, syndrome de McCune Albright (puberté précoce, dysplasie fibreuse des os).

■ **Liées à des causes diverses** telles que les tumeurs malignes extra-cérébrales.

■ **Puberté précoce idiopathique.** Souvent on ne trouve aucune cause déclenchante, mais parfois un caractère familial, il s'agit de puberté précoce idiopathique.

Chez le garçon les causes organiques sont les plus fréquentes alors que chez la fille, 8 fois sur 10, il s'agit d'une forme idiopathique.

Le scanner a remplacé l'encéphalographie gazeuse dans l'exploration cérébrale indispensable chez le garçon, recommandée chez la fillette.

Biologiquement le tableau est celui d'une puberté normale.

2° Fausses pubertés précoces

■ Chez le garçon

Les fausses pubertés précoces réalisent une macrogénitosomie précoce, associée à un virilisme. Mais les testicules n'ont pas augmenté de volume.

Biologiquement le taux des gonadotrophines est bas, alors que celui des androgènes est élevé.

Les principales causes sont l'hyperplasie congénitale des surrénales où la chute du cortisol plasmatique est responsable d'une élévation de l'ACTH qui entraîne une sécrétion élevée d'androgènes surrénaliens.

Les tumeurs virilisantes qu'elles soient testiculaires ou surrénaliennes sont aussi responsables de fausses pubertés précoces.

■ Chez la fille

– *Les fausses pubertés précoces isosexuelles* sont habituellement dues à une tumeur ovarienne bénigne sécrétant des œstrogènes. Les caractères sexuels apparaissent trop tôt et sont féminins.

– *Les fausses pubertés précoces hétérosexuelles* sont secondaires à une sécrétion anormale d'androgènes par la surrénale ou l'ovaire. La conséquence clinique en est une virilisation de la fillette. Les principales causes sont : l'hyperplasie congénitale des surrénales, les tumeurs surrénaliennes ou ovariennes.

3° Variantes de la puberté normale

Les variantes de la puberté normale sont nombreuses ; elles peuvent amener la discussion d'une puberté précoce.

– Une *avance pubertaire simple* où la puberté se déclenche à un âge à la limite du physiologique.

– Une *prématurité mammaire* isolée n'entraînant aucun autre signe de puberté.

– Un *développement prématuré de la pilosité* sexuelle qui lui aussi reste isolé.

4° Traitement

Le traitement sera bien sûr étiologique, mais dans les pubertés précoces idiopathiques ou lorsque le traitement étiologique est insuffisant, on a proposé d'utiliser un antiandrogène, l'acétate de cyprotérone ou la médroxyprogestérone ou plus récemment des analogues du LHRH.

II. – RETARDS PUBERTAIRES

Les retards pubertaires sont définis par l'absence de signes de développement pubertaire après 14 ans chez la fille et après 16 ans chez le garçon. Ils ont trois causes possibles :

– anomalies gonadiques, anomalies hypothalamo-hypophysaires, retard pubertaire simple.

1° Anomalies gonadiques

– Chez la fille le type de retard pubertaire est traité au chapitre aménorrhée primaire avec impubérisme : causes ovariennes p. 417 (le syndrome de Turner et les dysgénésies gonadiques isolées en représentent les causes les plus fréquentes) p. 422.

– Chez le garçon : voir hypogonadismes hypergonadotrophiques (surtout syndrome de Klinefelter) p. 380.

2° Anomalies hypothalamo-hypophysaires

– Chez la fille (voir p.417 causes hypothalamo-hypophysaires des aménorrhées primaires avec impubérisme)

– Chez le garçon (voir hypogonadismes hypogonadotrophiques, p. 388).

3° Retard pubertaire simple

Il s'agit d'une simple puberté différée d'étiologie indéterminée, souvent familiale.

L'examen clinique est normal, en particulier il n'existe pas d'argument en faveur d'une autre cause (dysmorphies variées des dysgénésies gonadiques, anosmie du syndrome de de Morsier...).

Arguments paracliniques :

La radiographie du crâne demandée systématiquement est normale. Sur le plan biologique, il est très difficile de le différencier d'un hypogonadisme hypogonadotrophique.

On peut être orienté par un test à la LHRH normal.

Mais c'est le temps qui tranchera alors qu'on aura pris soin d'éviter tout traitement hormonal intempestif.

TROUBLES DE LA CROISSANCE

A. RETARD DE CROISSANCE

I. DÉFINITION

On parle d'insuffisance staturale lorsque la taille est inférieure à plus de deux déviations standards par rapport à la normale.

Les retards de croissance semblent de plus en plus nombreux mais ceci est probablement dû au fait qu'ils sont mieux dépistés grâce aux examens systématiques.

Devant un enfant ou un adolescent qui consulte pour un retard de croissance, trois questions se posent :

- sa taille est-elle pathologique ?
- sa vitesse de croissance et d'ossification est-elle normale ?
- quelle en est la cause ? quel en est le traitement ?

II. EXAMEN D'UN ENFANT DONT LA CROISSANCE STATURALE EST RETARDÉE

I. - EXAMEN CLINIQUE

1° Interrogatoire

Il faut s'enquérir de la taille des membres de la famille proche (parents, collatéraux) et de l'âge de la puberté chez ces mêmes parents.

En ce qui concerne l'enfant on s'intéressera aux conditions de la naissance, à la taille alors et tout au long de la croissance, à l'environnement affectif et socio-économique.

2° Examen physique

Après avoir mesuré l'enfant, une étude morphologique renseignera sur le caractère harmonieux ou non de ce retard et sur l'existence d'anomalies somatiques associées. L'examen ne s'arrêtera pas là, il faut bien entendu rechercher une maladie générale évolutive.

3° Conclusions

A l'issue de cet examen, en reportant la taille sur une courbe de référence on peut chiffrer le retard en déviations standards.

En réalité cette cotation est tout à fait insuffisante : la notion de vitesse de croissance est essentielle.

Pour l'évaluer il faut disposer de plusieurs mensurations antérieures en reportant ces différentes tailles sur une courbe standard, on répondra à deux questions :

- la vitesse de croissance a-t-elle été normale compte tenu de son âge ?
- la courbe de croissance a-t-elle subi une cassure à un âge donné ?

Une vitesse de croissance normale oriente vers un retard simple, une vitesse de croissance ralentie est en faveur d'un état pathologique, une cassure dans la courbe de croissance doit faire rechercher une cause organique.

II. - EXPLORATIONS RADIOLOGIQUES

La radiographie du squelette permet de rechercher des malformations osseuses, et de juger de l'état des points d'ossification et des cartilages.

Une radiographie du crâne centrée sur la selle turcique est le plus souvent nécessaire pour éliminer une tumeur intracrânienne.

Quatre types de renseignements seront tirés de l'examen radiologique :

- l'âge osseux déterminé à l'aide de tables établies, la plus utilisée étant celle de Greulich et Pyle, grâce à une radiographie de la main et du poignet gauches ;
- l'existence d'une *malformation osseuse* causale (chondrodystrophie, dysgénésie épiphysaire...) ;
- la découverte de tumeurs hypophysaires (adénome chromophile) ou suprahypophysaire (craniopharyngiome...) ;
- enfin le *pronostic* est mauvais si les cartilages de conjugaison sont soudés ou si une maladie osseuse est dépistée.

Au terme de cet examen clinique et radiologique on pourra établir un rapport entre l'âge statural et l'âge osseux très important pour le diagnostic étiologique.

III. - EXAMENS BIOLOGIQUES

Les examens biologiques ne seront demandés qu'en fonction de l'étiologie suspectée.

IV. – CAUSES DES RETARDS STATURAUX

Il est classique de classer ces causes en quatre grands chapitres :

- Maladies viscérales, troubles nutritionnels, métaboliques et affectifs ;
- Maladies endocriniennes ;
- Syndromes malformatifs et anomalies chromosomiques ;
- Retard essentiel.

1° Maladies viscérales, troubles nutritionnels, métaboliques ou affectifs

Toutes les affections chroniques quelles qu'en soient les causes retentissent sur la croissance : cardiopathies, encéphalopathies, hémopathies, néphropathies... il en est de même des malnutritions, par insuffisance d'apport ou par malabsorption et des carences affectives.

Enfin les maladies métaboliques (diabète, anomalies congénitales du métabolisme des lipides ou des acides aminés) peuvent avoir les mêmes conséquences. En ce qui concerne le diabète, le bon équilibre de celui-ci a un effet tout à fait favorable sur la taille ultérieure.

Dans tous ces cas la vitesse de croissance est basse et l'âge osseux est en rapport avec l'âge statural.

Dans un certain nombre de cas (hémopathies en particulier) la cause de l'insuffisance staturale a pu être rapportée à un déficit en somatomédines, qui sont les intermédiaires de l'action de la STH sur le cartilage de conjugaison.

Le traitement du retard statural est celui de la maladie causale et le pronostic statural dépend de l'efficacité thérapeutique.

2° Maladies endocriniennes

a) L'hypothyroïdie

Les signes d'hypothyroïdie peuvent être évidents ou bien le retard statural peut apparaître comme isolé.

Dans la forme typique, le nanisme est dysharmonieux avec des membres courts par rapport au tronc.

L'âge osseux est inférieur à l'âge chronologique et il existe une dysgénésie épiphysaire.

Lorsque le retard statural est isolé, ce sont les dosages hormonaux qui permettent de le reconnaître.

Le traitement par les hormones thyroïdiennes permet un rattrapage complet du retard statural s'il est entrepris suffisamment tôt.

b) Insuffisance antéhypophysaire

Le nanisme est harmonieux avec un âge osseux inférieur à l'âge statural. Le diagnostic est difficile et sera confirmé par un taux bas d'hormone de croissance non stimuable lors de deux ou trois tests différents (à l'insuline, à l'ornithine...).

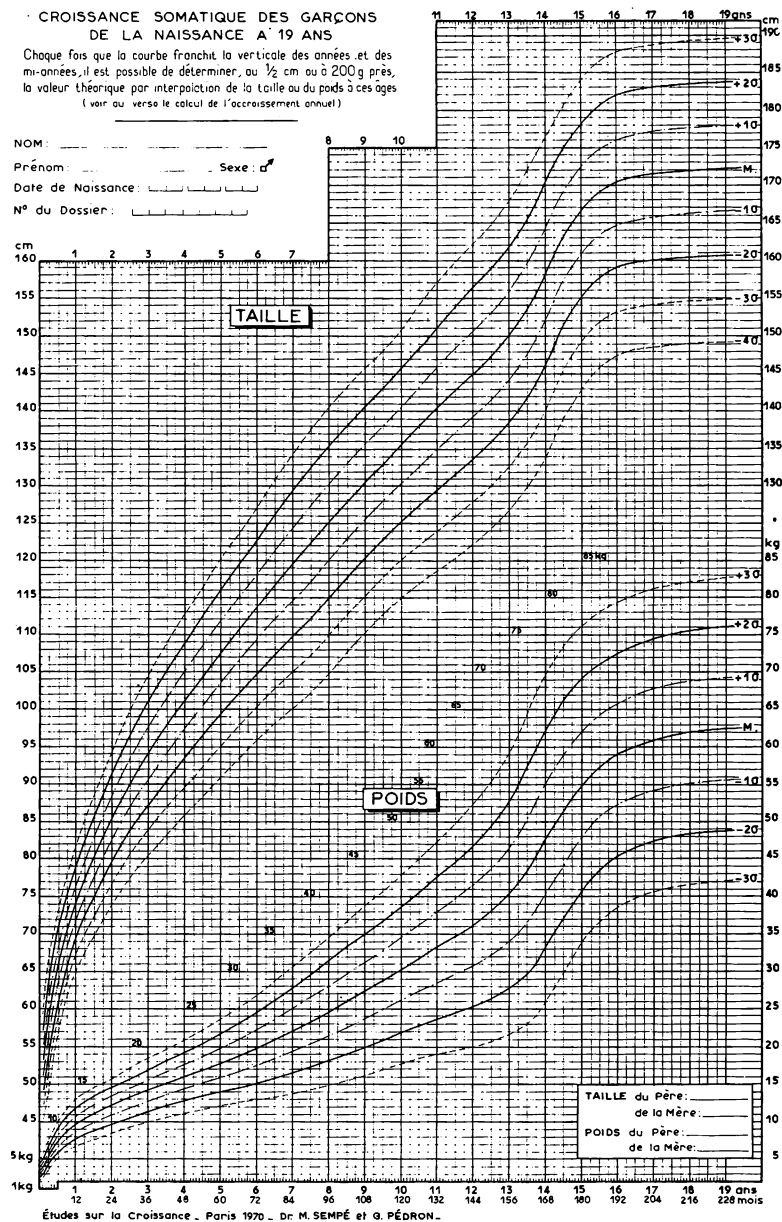


FIG. 112. - Croissance somatique des garçons de la naissance à 19 ans.

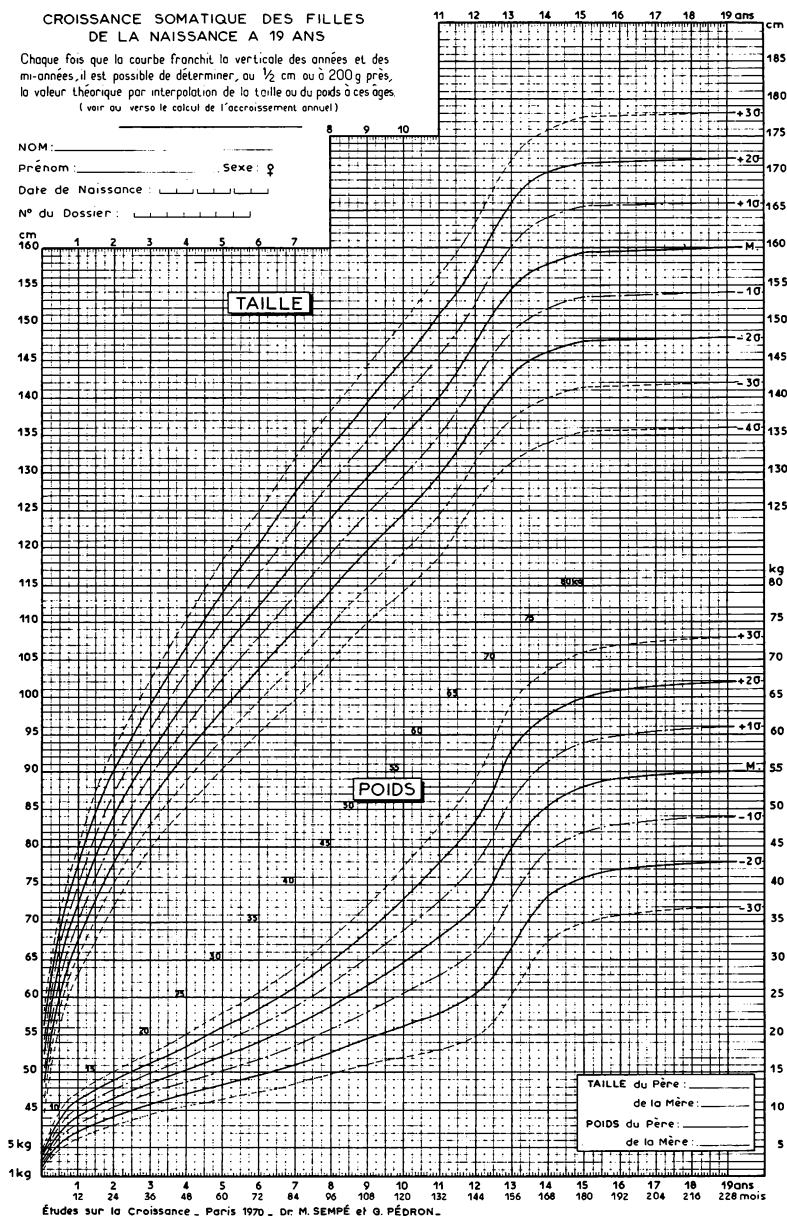


FIG. 113. - Croissance somatique des filles de la naissance à 19 ans.

Le déficit hypophysaire peut être complet associant au déficit en STH un déficit thyroïdien, cortico-surrénalien, gonadique..., ou bien isolé ne portant que sur l'hormone de croissance.

Le traitement logique consisterait en des injections intramusculaires d'hormone de croissance humaine. Malheureusement celle-ci est très difficile à obtenir et ne peut être utilisée qu'avec la plus grande parcimonie. Un espoir est né avec l'obtention d'une hormone de croissance d'origine bactérienne. Il faut avant de débiter le traitement compenser lorsque cela est nécessaire le déficit surrénalien et thyroïdien.

c) **Hypercorticisme**

Que l'hypercorticisme soit spontané ou iatrogène, il retentit sur la croissance, parfois de façon définitive lorsque l'exposition aux corticoïdes a été trop longue.

d) **Puberté précoce**

Une puberté précoce entraîne tout d'abord une poussée de croissance puis un arrêt de celle-ci par soudure prématurée de cartilages aboutissant à une petite taille définitive.

3° **Syndromes malformatifs et anomalies chromosomiques**

- Les anomalies chromosomiques s'accompagnent très fréquemment de retard de croissance, en particulier la trisomie 21. A part le syndrome de Turner de formule 45×0 qui associe petite taille, syndrome dysmorphique et impubérisme (voir p. 422).
- Les syndromes malformatifs sont nombreux. Ils associent souvent un retard mental (sauf les chondrodystrophies), un nanisme dysharmonieux et un syndrome malformatif. La vitesse de croissance est ralentie et l'âge osseux est normal.

4° **Retard essentiel**

Le retard statural essentiel est l'éventualité la plus fréquente. Le retard de croissance débute très précocement (première année de la vie), il est harmonieux, survient dans un contexte familial de petite taille et l'âge osseux est souvent normal. Le bilan biologique et radiologique est normal.

Les traitements sont de peu d'effet.

CONCLUSIONS

C'est, comme nous l'avons vu, grâce à un examen clinique et radiologique soigneux, en reportant les données sur des courbes de référence que l'on peut répondre le plus souvent aux trois questions posées :

- Y a-t-il retard statural ?
- Y a-t-il anomalie de la vitesse de maturation somatique et osseuse ?
- Y a-t-il une cause traitable ?

Dans de nombreux cas les possibilités thérapeutiques sont limitées. Les nanismes endocriniens, les plus rares, sont les plus accessibles au traitement.

B. EXCÈS STATURAUX

Par définition on parle d'avance staturale lorsque la taille du sujet est supérieure de plus de deux déviations standards à la taille normale pour l'âge.

Il s'agit d'un phénomène rare, le plus souvent sans cause décelable.

I. – EXAMEN CLINIQUE

■ **L'interrogatoire** permet de préciser la taille et l'âge de puberté des parents et des autres proches, et de rechercher les tailles antérieures en particulier à la naissance afin d'établir une courbe de croissance et d'apprécier la vitesse de croissance.

■ **L'examen physique** précise les mensurations actuelles et l'aspect morphologique (à reporter éventuellement sur un morphogramme). Il permet en outre de rechercher des malformations du phénotype (arachnodactilie, acromégalie...).

II. – EXAMEN RADIOLOGIQUE

L'âge osseux sera établi grâce à la table de Greulich et Pyle. Ce bilan radiologique comprendra aussi une radiographie du crâne centrée sur la selle turcique.

III. – CAUSE DES AVANCES STATURALES

1° *Syndromes endocriniens*

a) Giganto-acromégalie

Une tumeur hypophysaire sécrétant de l'hormone de croissance est responsable chez l'enfant d'un excès statural avec vitesse de croissance accélérée. Il existe d'autre part des signes évoquant une acromégalie.

L'aspect de l'enfant est particulier : les jambes et les bras sont anormalement longs, les mains et les pieds ont une taille excessive, le massif facial rappelle celui de l'acromégale. Le diagnostic est confirmé par la radiographie du crâne et de la selle turcique et les dosages d'hormone de croissance qui montrent un taux de STH élevé et non freinable.

b) Hypogonadisme

En l'absence de sécrétion d'hormones sexuelles, les cartilages de conjugaison ne se soudent pas.

Le sujet continue de grandir après l'âge normal de la puberté alors que la vitesse de croissance était normale. Il existe un faible développement des masses musculaires chez un sujet macroskèle.

c) Précocités sexuelles, maladie de Basedow

Les précocités sexuelles, la maladie de Basedow s'accompagnent d'une poussée de croissance n'aboutissant pas à une taille excessive.

2° Syndromes non endocriniens

a) Malformatifs

■ **Le syndrome de Marfan** avec allongement des membres, hyperlaxité ligamentaire, thorax allongé et étroit, cypho-scoliose, subluxation du cristallin, lésion cardiaque (aortique).

■ **Syndrome de Klinefelter** (voir p. 380).

b) Non malformatifs

Les syndromes non malformatifs sont les plus fréquents des excès staturaux.

Il s'agit d'une avance staturale harmonieuse avec un âge osseux en rapport avec l'âge chronologique laissant présager une grande taille. La vitesse de croissance est normale. Les parents ont souvent une grande taille.

IV. - TRAITEMENT

Le traitement dépend bien sûr de l'étiologie.

C'est surtout devant une avance staturale essentielle qui représente la majorité des cas, que se pose le problème d'un traitement symptomatique.

Ce n'est qu'après un bilan complet visant à prévoir la taille définitive et l'âge de la puberté que l'on pourra l'employer.

Chez le garçon les grandes tailles sont généralement bien acceptées et le traitement n'est pas nécessaire.

Chez la jeune fille on a proposé d'utiliser un traitement œstrogénique à forte dose du 1^{er} au 25^e jour du mois rapidement associé à un traitement progestatif 15 jours par cycle.

Un tel traitement doit rester exceptionnel, sous surveillance du taux du glucose, du cholestérol, des triglycérides et des phosphatases alcalines sanguines en milieu spécialisé.

Les inhibiteurs de LRH récemment synthétisés sont un progrès thérapeutique qui paraît très important.

OBÉSITÉ

L'obésité est parfois considérée comme un « fléau social » tout au moins dans les sociétés occidentales du fait des risques qu'elle implique aux plans vital et fonctionnel. Cependant, cette notion demande à être évaluée en fonction de l'individu qui consulte.

D'autre part, l'obésité est un motif de consultation très fréquent par la « nuisance esthétique » qu'elle entraîne. De ce fait, et compte tenu de la pression sociale qui impose une image fine et longiligne comme canon de la beauté (en particulier féminine), la demande thérapeutique est importante.

I - QUI EST OBÈSE ?

Il n'existe aucune évaluation possible d'un poids « idéal ». Cependant on peut déterminer en fonction de certains paramètres un poids pour lequel les risques vitaux à long terme sont statistiquement homogènes.

■ **La formule de Lorentz.** Adoptée par de nombreux médecins et compagnies d'assurances, la formule de Lorentz tient compte essentiellement de la taille chez l'homme :

$$P = t - 100 - \frac{t - 150}{4}$$

Cette formule simple ne considère que le poids par rapport à un risque médical théorique et ne préjuge aucunement de l'esthétique. De plus, elle ne prend en ligne de compte ni :

- *l'âge* (le poids augmente avec l'âge d'environ 1 à 3 kilos par décennie)
- *le sexe*. Pour la femme on peut utiliser la formule :

$$P = t - 100 - \frac{t - 150}{2}$$

- *la morphologie*. La charpente osseuse est certainement très différente d'un sujet à l'autre ainsi que la musculature.

Ainsi une correction individuelle apparaît le plus souvent nécessaire pour déterminer avec le consultant le poids « souhaité ».

■ **D'autres formules** sont utilisées, telle celle de Creff :

$$P = \left(t - 100 + \frac{\text{âge}}{10} \right) \times 0,9$$

ou celle des compagnies d'assurances aux U.S.A.

$$P = \left(\frac{t - 150}{4} \right) \times 3 + 50$$

Elles ne semblent pas apporter de grosses différences par rapport à la formule de Lorentz.

■ **En conclusion** : On peut admettre qu'il existe une surcharge pondérale avec augmentation des facteurs de risque vitaux et fonctionnels lorsque le poids dépasse de 20 % celui qui est calculé par la formule de Lorentz.

Il est évident que ce surpoids se fait aux dépens de la masse grasse. Cette dernière peut être évaluée par des techniques de dilution isotopique ou plus pratiquement par la mesure du pli cutané (normalement : 0,8 à 1,1 mm suivant les régions du corps). Toutefois, en pratique cette mesure n'a qu'un intérêt réduit.

II - LES MÉCANISMES DE L'OBÉSITÉ

1° Mécanismes somatiques

Toute obésité est la conséquence d'un déséquilibre entre les entrées énergétiques et les sorties. Ce bilan positif peut survenir à tout âge de la vie, être transitoire ou permanent. L'énergie est stockée sous forme de graisses.

a) Obésités hypertrophiques et hyperplasiques : rôle de l'hérédité

Il existe deux types possibles de surcharge graisseuse :

– *Les obésités hyperplasiques* sont liées à une augmentation du nombre de cellules adipeuses. Normalement un adulte de poids idéal est nanti de 28 à 45 × 10⁹ adipocytes. Un obèse hyperplasique peut avoir jusqu'à 3 à 4 fois ce nombre.

Le nombre des adipocytes croît pendant la vie foetale et la première année puis augmente à nouveau vers la puberté.

– *Les obésités hypertrophiques* sont en rapport avec l'augmentation du volume des adipocytes.

En réalité, tout obèse dont le poids dépasse de 40 % le poids calculé d'après la formule de Lorentz a une obésité mixte hypertrophique/hyperplasique. Les obésités dans l'enfance seraient ainsi d'un pronostic moins bon que celles de l'adulte. Cette notion est actuellement contestée.

Il semble cependant qu'il existe un facteur génétique permettant au sujet de multiplier plus facilement ses adipocytes, ce qui expliquerait outre les facteurs d'environnement l'existence de familles d'obèses (40 % des enfants obèses ont un père et une mère obèses).

b) Bilan énergétique de l'obèse

Les besoins caloriques journaliers varient évidemment en fonction de l'activité. Cependant, les besoins caloriques qui permettent de maintenir la stabilité du poids chez un adulte sont en moyenne de 30 cal/kg dans les conditions de base (travail, effort, physique et alimentation habituelle). Ces besoins peuvent varier entre 25 cal/kg chez un sédentaire ou une femme menue et 35/40 cal/kg chez un sujet très actif.

Les apports énergétiques sont assurés de deux façons :

■ Apports endogènes

– *L'énergie immédiatement utilisable* est fournie par le foie qui stocke entre 75 et 150 g de glycogène mobilisable et le muscle qui peut stocker 1 g de glycogène pour 100 g de muscle.

– *L'énergie utilisable à moyen terme* est fournie par l'oxydation des acides gras.

■ Apports exogènes

L'alimentation apporte :

- des glucides, fournissant 4 cal/g
- des lipides, fournissant 9 cal/g
- des protides fournissant 4 cal/g

Les apports alimentaires sont variables et reflètent les besoins.

Ils ne semblent pas forcément très supérieurs chez les obèses statistiquement parlant). Parmi ceux-ci 20 % sont en effet hyperphages (3000 cal/j), 40 % mangent normalement (2500 à 3000 cal/j), 40 % se contentent de 1500 à 2500 cal/j.

■ Régulation du bilan énergétique.

– *Normalement le bilan est équilibré*, c'est-à-dire que l'obèse comme le sujet de poids normal équilibre les entrées et les sorties.

– *La lipogénèse* est la conséquence d'une synthèse d'acides gras et de glycérol. Les acides gras proviennent de l'alimentation, des lipoprotéines libérées par l'adipocyte sous l'action de la lipoprotéine-lipase et de ceux qui sont fournis à partir de glucose et de pyruvate.

La glycérol provient du glucose dégradé par les voies habituelles (Embden, Meyerhoff, glycogénogénèse) et surtout la lipogénèse est favorisée par l'insuline.

On conçoit que le stockage des graisses est d'autant plus facile que le régime est plus riche en sucres, en alcool, et que l'insulinémie est élevée.

– *La lipolyse* est d'autant plus importante que le déficit calorique global est marqué. Elle est d'autant plus rapide que le déficit en glucides est important et serait plus intense chez l'obèse que chez le sujet de poids normal.

Le taux de renouvellement plus rapide des acides gras expliquerait la synthèse accrue de cholestérol et l'augmentation de fréquence de la lithiase biliaire. La lipolyse est accrue par les catécholamines et inhibée par le cortisol. De plus la β -LPH hypophysaire et la TSH activent également la lipolyse. On n'a pas isolé chez l'homme l'hormone lipolytique de Chalmers. Mais il est vraisemblable qu'il existe une régulation hypothalamique et humorale de la lipolyse.

Au cours du jeûne ou de la restriction calorique, les réserves de graisse (entre 10 et 15 kg chez l'adulte) représentent 90 000 à 145 000 calories soit environ 1 mois et demi de réserves. Mais la lipolyse suit une courbe exponentielle au cours de la restriction calorique, ce qui explique que l'amaigrissement est difficile à maintenir au bout de quelques semaines. Cette diminution des dépenses porte sur tous les postes de la dépense énergétique.

Les dépenses

Les postes de la dépense énergétique chez l'homme sont :

Le métabolisme de base (maintient de la température corporelle, fonctionnement des viscères) représente une dépense de 40 cal/h/m² de surface corporelle chez l'homme et de 36 cal/h/m² chez la femme.

L'activité musculaire basale (maintien du tonus, activité musculaire lisse).

La digestion (10 % des calories consommées) dépend essentiellement du type d'alimentation (action dynamique spécifique des aliments) plus élevée pour les protides que les lipides et les glucides.

Les dépenses de travail.

En moyenne on peut estimer que la consommation est de :

50 à 100 cal/h pour un travail léger (bureau) 100 à 300 cal/h pour un travail moyen (ménage, conduite automobile) 400 à 500 cal/h pour un travail important (maçon, bucheron) 600 cal/h et plus pour un travail intense (terrassier)
--

Le sport peut également entraîner une dépense calorique importante.

960 cal/h ski alpin 930 cal/h course de demi-fond 900 cal/h lutte 800 cal/h simple de tennis 750 cal/h ski de fond, course de fond 700 cal/h natation (vitesse), patinage, marathon 600 cal/h cyclisme sur route. Boxe. Patinage artistique. 500 cal/h aviron

En conclusion : le bilan énergétique de l'obèse semble identique à celui du sujet normal, mais la régulation de ce bilan semble faire en sorte que pour un apport calorique donné il est plus facile d'anaboliser les graisses que de les cataboliser. Les individus ne sont pas « égaux » devant la graisse.

2^e Mécanismes psychologiques

Le surpoids est un déséquilibre entre les apports trop importants pour les dépenses.

Cette « suralimentation » n'est pas forcément quantitativement majeure mais elle est constante.

Les comportements alimentaires y sont pour beaucoup. La connaissance de ces comportements est essentielle pour prescrire une diététique appropriée. Nous les reverrons lors de l'enquête alimentaire. Citons dès à présent :

– *La faim et la satiété* (phénomènes physiologiques). Les stimuli périphériques en sont humoraux (taux de glucose et d'acides gras plasmatiques) et neurosensoriels (sensation de vide ou de réplétion gastrique).

La régulation se situe au niveau des centres hypothalamiques.

– *Les comportements alimentaires* proprement dits qui sont acquis sous l'influence de l'éducation, du mode de vie familial et social.

– *Au total* : il existe fréquemment chez l'obèse des troubles de la faim et du comportement alimentaire dont l'analyse est indispensable pour prescrire une diététique efficace.

III – FACTEURS DE RISQUE DE L'OBÉSITÉ

Les risques sont assez difficiles à évaluer car il n'est pas toujours aisé de savoir si les facteurs de risque sont associés à l'obésité (« constellation génétique ») ou si ces facteurs sont plus précisément dus à l'obésité. Ainsi il est des obésités avec hypertension artérielle et d'autres sans HTA alors que les risques cardio-vasculaires sont corrélés de façon globale avec le surpoids.

Toutefois, on peut considérer que les risques vitaux augmentent régulièrement avec le surpoids et que ces risques sont essentiellement :

- au plan vital : les accidents cardio-vasculaires, le diabète sucré,
- au plan fonctionnel : les ennuis respiratoires et ostéo-articulaires.

**Tableau LVII – Table de surmortalité des obèses (toutes classes de surpoids considérées) par rapport à la population générale (base 1).
(d'après MARKS (H.M.) et CREFF (A.F.))**

Causes	Hommes	Femmes
<i>Diabète</i>	3,83	3,72
<i>Cirrhose</i>	2,49	1,77
<i>Appendicite</i>	2,23	1,95
<i>Lithiase biliaire</i>	2,06	2,84
<i>Maladies cardiovasculaires</i>	1,49	1,77
<i>Cancer</i>	0,97	1
<i>Ulcère</i>	0,67	
<i>Suicide</i>	0,78	0,78

■ **Le diabète** est incontestablement beaucoup plus fréquent chez l'obèse que chez le sujet de poids normal. Il s'agit d'un diabète non insulino-dépendant avec le plus souvent un hyperinsulinisme et une diminution de la sensibilité des adipocytes à l'insuline (diminution du nombre des récepteurs et de leur sensibilité à l'hormone). Ces troubles régressent le plus souvent avec l'amaigrissement. Cependant quelques obèses peuvent souffrir d'un diabète insulino-dépendant.

■ **Les manifestations cardiovasculaires**

Artérielles : L'artériosclérose est plus fréquente et plus précoce chez l'obèse que chez le sujet de poids normal. Cependant l'obésité n'est qu'un des facteurs de risque parmi d'autres (tabagisme, hyperlipidémie, diabète, hypertension artérielle).

On peut cependant citer la plus grande fréquence chez l'obèse des accidents coronariens, cérébro-vasculaires et artéritiques. Surtout l'hypertension artérielle augmente de fréquence et de gravité au delà de 25 % de surpoids (3 mm de Hg et 2 mm de Hg respectivement pour les pressions systoliques et diastolique chaque fois que le surpoids augmente de 10 Kg.

Veineuses : L'obésité favorise la stase veineuse et l'insuffisance valvulaire en particulier. Les varices souvent importantes et difficiles à opérer sont d'une part source de complications locales et d'autre part peuvent être à l'origine de thromboses à distance.

■ **Les manifestations respiratoires.** Elles sont marquées par une hypoventilation alvéolaire en rapport avec une réduction de la capacité totale. La dyspnée d'effort est le premier signe en date. Dans les formes majeures on peut observer un syndrome de Pickwick. Ce dernier rare mais caractéristique associe une dyspnée d'effort, une somnolence post-prandiale avec secousses musculaires, une cyanose et une polyglobulie. Il existe un « seuil de poids » au-dessous duquel le syndrome disparaît alors même que le poids n'est pas encore normal.

■ **Les manifestations ostéo-articulaires.** Elles ne sont pas spécifiques de l'obésité mais la surcharge mécanique entraîne une usure articulaire accélérée. Les articulations les plus atteintes sont :

- *La charnière lombosacrée :* fréquence des hernies discales et du spondylolisthésis.
- *Les genoux :* arthrose.
- *Les pieds :* affaissement de la voûte plantaire.
- *Les coxofémorales.*

■ **Les troubles métaboliques.** Il n'y a pas de relation de cause à effet prouvée entre l'obésité et les troubles métaboliques observés, cependant trois ordres de troubles sont fréquents au cours de l'obésité :

- *L'hypertriglycéridémie :* plus importante au cours des obésités hypertrophiques apparues à l'âge adulte.

Elle est sensible au régime hypocalorique et à l'exercice physique.

- *L'hypercholestérolémie* s'accompagne d'une augmentation de la concentration en cholestérol au niveau des voies biliaires. Elle est également sensible à la diététique et à la réduction pondérale.

- *L'hyperuricémie* est corrélée plus à l'hypertriglycéridémie qu'au surpoids. Elle s'accompagne parfois de crises de goutte, surtout elle peut s'aggraver lors des restrictions caloriques sévères.

■ **Les troubles endocriniens**

- *L'hyperinsulinisme* a déjà été évoqué. Il est probablement dû à la fois à, un effet de rétrocontrôle en rapport avec la diminution en nombre et la sensibilité des récepteurs de l'insuline et dans bien des cas à une stimulation importante des cellules β par l'hyperphagie glucidique.

– *Les troubles portant sur le métabolisme des œstrogènes.* Ces derniers expliqueraient les troubles fréquents de l'ovulation, l'augmentation de la fréquence des cancers de l'endomètre et du sein chez l'obèse (Fishmann).

– *L'hypercorticisme* d'entraînement est une notion classique mais qui est actuellement discutée.

– *Les manifestations thyroïdiennes :* un certain nombre d'auteurs avaient incriminé une diminution de l'activité hormonale thyroïdienne et du métabolisme de base comme pouvant être à l'origine de l'obésité.

Actuellement, un certain nombre de questions restent posées concernant :

– la diminution éventuelle du métabolisme basal dans certaines formes d'obésité,

– la diminution de la réponse thermique à l'ingestion d'aliments,

– la modification de l'action T4 et T3 sur les récepteurs au cours de l'obésité.

En tout état de cause il est admis que l'administration d'hormones thyroïdiennes et/ou de leurs métabolites n'a aucune action favorable dans le traitement du syndrome.

■ **Les complications intercurrentes**

L'obèse est un sujet chez lequel on peut observer une fragilisation exposant à des complications :

– *médicales :* agressions infectieuses ;

– *chirurgicales :* plus grande fréquence des complications liées à l'anesthésie et aux interventions chirurgicales ;

– *obstétricales :* grossesse et accouchement peuvent être gênés par une obésité importante (gêne mécanique et déficience musculaire).

IV – DIFFÉRENTS TYPES D'OBÉSITÉ

1° Les obésités primitives

On distingue de façon schématique :

■ **Selon l'hérédité :** outre les « familles d'obèses », de rares syndromes au cours desquels l'obésité est constante :

– syndrome de Laurence Moon Biedl : rétinite pigmentaire, retard mental, hypogonadisme, polydactylie et obésité ;

– syndrome de Prader-Willi (malformations somatiques, hypogonadisme, obésité) ;

– syndrome d'Alström (cécité, surdité, diabète, hypogonadisme hypergonadotrophique, obésité).

■ **Selon le type cellulaire :** les obésité hypertrophiques et hyperplasiques (v. plus haut).

■ **Selon la morphologie**

Les obésités gynoïdes caractérisées par la présence de graisse surtout au niveau du bassin, des hanches, des fesses. Elles sont moins exposées aux complications cardio-vasculaires et métaboliques que les *obésités androïdes* à répartition tronculaire.

2° Les obésités selon les facteurs de déclenchement.

Les facteurs permettant à une obésité de se constituer sont dans une certaine mesure très importants dans l'évaluation du pronostic.

■ **Physiologiques :**

- événements de la vie génitale et sexuelle : puberté, ménopause et surtout grossesses au cours desquelles peuvent survenir des prises de poids majeures ;
- stress émotionnels : anxiété, traumatismes personnels, familiaux, soucis professionnels à prendre en ligne de compte lors du traitement.

■ **Pathologiques :** certaines tumeurs hypothalamiques peuvent déclencher des obésités monstrueuses.

■ **Iatrogènes.** Un certain nombre de médicaments peuvent être à l'origine de prises de poids importantes : neuroleptiques, sels de lithium, corticoïdes, anabolisants protéiques, progestatifs surtout et parfois œstrogènes (augmentation de l'appétit).

V – EXAMEN D'UN OBÈSE

L'examen d'un obèse a deux objectifs :

- Évaluer les risques et donc le pronostic,
- Déterminer les éléments qui vont guider la thérapeutique.

1° L'évaluation des risques et l'établissement du pronostic.

Les éléments qui permettent de déterminer la gravité de l'obésité sont essentiellement :

- le degré de surpoids (formule de Lorentz),
- Le retentissement somatique :
 - importance d'une éventuelle HTA,
 - diffusion et degré de l'atteinte artérielle,
 - retentissement respiratoire,
 - nombre d'articulations touchées et importance de l'impotence fonctionnelle,
 - atteinte métabolique : diabète, hyperlipidémie, hyperuricémie.
- Le retentissement psychologique : obésité admise ou rejetée entraînant ou non des manifestations dépressives et/ou anxieuses.
- Le type d'obésité : gynoïde, androïde, héréditaire ou acquise.

2° Les éléments qui vont guider la thérapeutique

- La recherche de contre-indications qui feraient rejeter la prescription d'un régime hypocalorique.

- L'existence de troubles généraux sévères en particulier une cirrhose ou une insuffisance rénale qui risquent de se décompenser en cas de régime hypocalorique.

- L'existence de troubles psychologiques. Il est important de noter en particulier les éléments qui feraient penser que l'obésité compense en réalité

un syndrome anxieux ou dépressif sous-jacent. Dans ces cas l'observation du régime par l'obèse risquerait de provoquer une dépression grave.

- *L'évaluation des divers éléments du pronostic.*

- L'âge ; il serait illogique de prescrire le même régime chez un sujet de 20 ans et de 80 ans. De plus l'obésité est plus difficile à réduire dès la 3^e décennie de la vie.

- Le type de l'obésité : l'obésité androïde est difficile à traiter.

- Les facteurs déclenchants,

- L'ancienneté de l'obésité.

VI – LA PRESCRIPTION DU RÉGIME

Le régime hypocalorique est le seul traitement efficace de l'obésité. Le fait que dans les meilleures statistiques 15 à 18 % seulement des obèses restent amaigris au bout de 5 ans montre les difficultés auxquelles se heurtent le prescripteur et... le patient. Trois points sont fondamentaux pour prescrire une diététique valable :

- l'enquête alimentaire,

- l'enquête psychologique,

- le calcul du régime.

■ **L'enquête alimentaire** a pour but de déterminer en fonction des caractéristiques de l'obèse les modifications possibles de son alimentation pour aboutir à un régime qui pourra être suivi.

L'alimentation qui doit être évaluée sur plusieurs jours et sur l'ensemble des périodes au cours des 24 heures : petit déjeuner, déjeuner, dîner, absorptions alimentaires interprandiales, au coucher, la nuit.

On note ainsi :

- les quantités globales d'aliments absorbés ce qui permet de calculer la ration calorique globale sur 24 h.

- la qualité des aliments absorbés : glucides, lipides, protides, alcool, ce qui permet de calculer la répartition.

■ **L'enquête psychologique** est tout aussi importante que l'enquête alimentaire car elle seule permet de savoir si le régime proposé sera éventuellement observé par l'obèse. Cette enquête doit faire ressortir :

- les **habitudes personnelles** de l'obèse. Le conditionnement pour le goût (palatabilité) dépend en effet en grande partie des expériences vécues et de l'éducation (préférence ou rejet à l'égard de viandes, du lait, d'un ou plusieurs aliments). Interviennent aussi les croyances religieuses et/ou philosophiques (aliments « purs » et « impurs » sains ou malsains).

- les **habitudes familiales** et sociales.

Les repas constituent un rite auquel l'obèse est assujetti (repas familial, repas d'affaires, fêtes, etc.)

- les **habitudes professionnelles** : repas pris à la cantine, au restaurant, etc...

- les **troubles du comportement alimentaire** : il faut tenir compte d'un certain nombre de troubles qui perturbent l'alimentation de l'obèse :

– *les fringales* : sensation de faim impérieuse accompagnée souvent de malaise et de sueurs et dirigée vers les aliments sucrés. Elle est témoin d'une hypoglycémie.

– *la boulimie* : conduite alimentaire compulsive avec sentiment d'angoisse portant sur n'importe quel aliment disponible. La boulimie est le témoin d'une profonde anxiété sous-jacente.

– *le grignotage* : compulsion alimentaire analogue à la boulimie mais où la prise d'aliments est répartie de façon prolongée entre les repas qui sont souvent sautés.

VALEUR CALORIQUE DES ALIMENTS COURANTS composition et valeur calorique (en g/100g) (pour 100 g)				
GLUCIDES		LIPIDES	PROTIDES	CALORIES
PAIN	(50-55%)		7	250
FÉCULENTS	(20%)		2	100
FRUITS	(12%)			50
LEGUMES VERTS	(5%)			30
LAIT	(5%)			400
SUCRE	(100%)			
		HUILE (100)		900
		BEURRE (85)		750
		FROMAGES (25)	FROMAGES (25)	300
		VIANDE (10)	VIANDES (20)	200
		POISSON (10)	POISSON (10)	200
		ŒUF (5)	ŒUF (7)	75
		LAIT (3)	LAIT (3)	60
CHOCOLAT	60	25	7	500
BOISSONS ALCOOLISÉES				
ALCOOL	1g = 7calories			(700)
VIN 10°	1litre			560
BIERE	1litre à 5°			280

FIG. 114

■ La réalisation pratique du régime.

– Le calcul du déficit calorique à obtenir doit tenir compte du poids de départ et du poids souhaité, du temps pendant lequel le déficit calorique devra être maintenu. Ainsi sachant qu'un Kg de graisse représente un déficit de 9000 calories on peut calculer le nombre de calories à perdre. De plus connaissant le total calorique absorbé par jour et le déficit à obtenir on peut évaluer le temps de traitement.

Exemple : un adulte de 50 ans pèse 82 kilos pour 1 m 68. Son alimentation habituelle apporte 1 800 calories/j ce qui correspond à son activité d'employé de bureau.

On évalue le déficit possible à 300 calories/j. Le nombre de kilos à perdre évalué par la formule de Lorentz est de 18 (soit 16200 calories). La durée du traitement est donc d'environ 1 an et demi soit 1 kg par mois.

– La prescription du régime doit respecter une règle absolue : être équilibré dans la répartition soit :

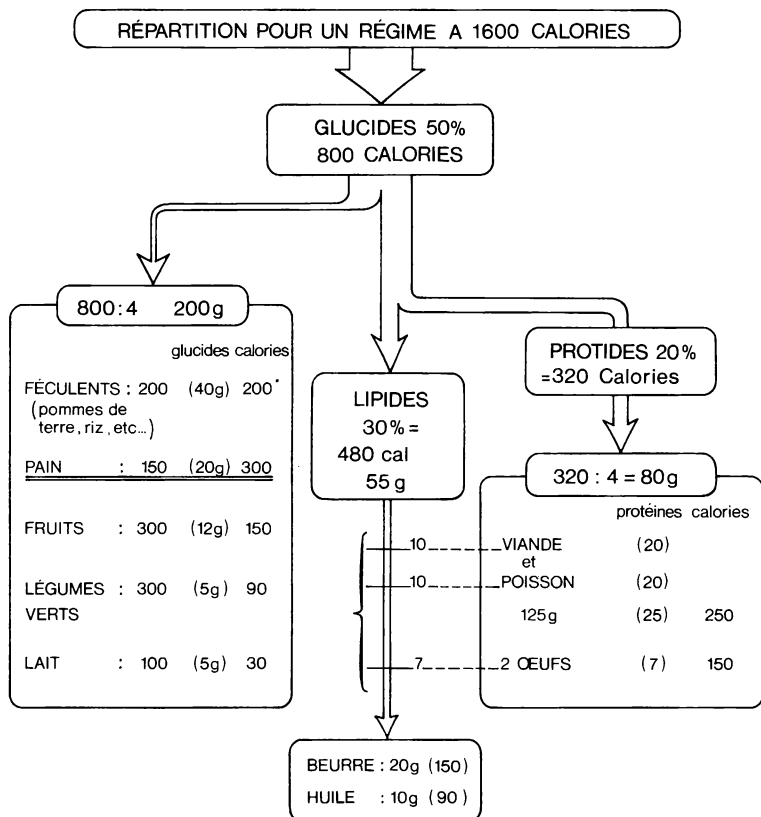


FIG. 115

glucides : 50 % de la ration calorique lipides : 30 % de la ration calorique protides : 20 % de la ration calorique

Sachant que :

1 g de glucides apporte 4 cal/g 1 g de protides apporte 4 cal/g 1 g de lipides apporte 9 cal/g
--

Il est facile de calculer la quantité de chaque nutriment qui doit être contenue dans l'alimentation.

Exemple : un régime à 1 600 calories contiendra :

calories glucidiques : 50 % soit 800 donc $800 : 4 = 200$ g de glucides, calories protidiques : 20 % soit 320 donc $320 : 4 = 80$ g de protides, calories lipidiques : 30 % soit 480 donc $480 : 9 = 55$ g de lipides.
--

Il est bien entendu indispensable de retenir deux éléments :

- Les principales valeurs caloriques des aliments couramment consommés (tableau)
- La répartition des glucides au cours de la journée :
 - suppression des glucides d'absorption rapide (sucre, miel, confitures, etc)
 - répartition des glucides d'absorption lente (pain, pâtes, riz, féculents, fruits...) de la façon suivante :

au petit-déjeuner : 20 % collation de 10 h : 10 % déjeuner : 30 % goûter : 10 % dîner : 30 %
--

- **Enfin, élément fondamental**, l'obèse doit être informé des modalités suivant lesquelles un régime est « **supportable** ».

- La cuisson doit être saine : cuisson à la vapeur, à l'étuvée, en ajoutant par exemple un peu de vin blanc, frit à la poêle type Tefal ou Teflon.
- Les boissons sucrées (sodas, coca-cola sont supprimées) mais un verre de vin au repas peut être autorisé s'il est compté dans le total calorique.
- Les corps gras peuvent être naturels ou de remplacement (huile Acal, Dietex...)
- Les sucres peuvent être remplacés par des édulcorants (saccharinates ou autres édulcorants de synthèse : Edulcor, Canderel, Oda etc...)

VII - SURVEILLANCE DU RÉGIME

■ **Cliniquement** : la bonne tolérance du régime se juge sur la perte de poids régulière et sur l'absence de manifestations psychologiques graves (dépression, angoisses).

■ **Biologiquement** : l'amélioration des paramètres éventuellement pathologiques avant traitement (glycémie, lipidémie) et l'absence d'accidents tels que l'élévation de l'uricémie et l'altération des fonctions hépatiques et rénales chez les obèses pouvant y être exposés. Dans les régimes très restrictifs l'apparition d'une cétonurie (Acétest +) est habituelle témoignant de la lipolyse et donc d'un régime bien observé.

■ **A moyen et long terme** : il existe une adaptation de l'organisme à la restriction calorique qui réduit alors ses dépenses. Il faut alors augmenter le déficit calorique pour maintenir l'amaigrissement.

De plus la perte de poids peut se faire par paliers, de façon irrégulière.

Une fois le poids « idéal » atteint, la rééducation alimentaire du patient doit être telle qu'il maintienne facilement son poids.

VIII – TRAITEMENTS ADJUVANTS

– **Un certain nombre de traitements « médicaux »** ont été utilisés pour aider à réduire l'obésité : les anorexigènes, quels qu'ils soient, sont inutiles et/ou dangereux. La prescription de diurétiques est illogique et dangereuse ; les hormones thyroïdiennes ne font maigrir qu'à des doses toxiques où elles entraînent une hyperthyroïdie franche. Les analogues ou métabolites (tiratricol ou acide triiodothyroacétique) ont les mêmes inconvénients. Certains médicaments dits « homéopathiques », qui contiennent à des doses plus ou moins élevée un ou plusieurs des produits ci-dessus, sont à rejeter.

– **Certaines interventions chirurgicales d'exception** ont pu être pratiquées avec succès dans les obésités monstrueuses à risque majeur : (court-circuit digestif, vagotomie). Le risque vital est loin d'être négligeable.

– **Enfin quelques méthodes peuvent être utilisées** souvent avec profit.

– **L'exercice physique** est certes recommandé. Il faut discuter avec l'obèse afin de savoir quel type d'effort physique il préfère et la durée qu'il peut lui consacrer.

– **Les anxiolytiques** et/ou les antidépresseurs peuvent avoir un effet bénéfique lorsque la composante anxieuse ou un syndrome dépressif accompagnent l'obésité.

– **Les thérapies de groupe** peuvent souvent être utilisées avec succès. Leur choix n'est pas toujours facile et on doit tenir compte de la structure caractéristique de l'obèse.

– **Le thermalisme** n'apporte souvent que des succès passagers mais peut être d'un appoint intéressant.

En conclusion : toutes les obésités ne doivent pas être traitées mais lorsqu'une thérapeutique est décidée le succès ne peut être obtenu qu'en accordant toute l'attention voulue et le temps nécessaire à la prescription diététique et au soutien psychologique à long terme de l'obèse.

MAIGREUR ET DÉNUTRITION

La maigreur correspond à un poids inférieur à 25 % du poids idéal calculé d'après des tables correspondant à la formule de Lorentz. Cette diminution du poids se fait aux dépens de la masse grasse.

La dénutrition est un état de maigreur caractérisé par une diminution des réserves globales, en particulier protéiques.

Au plan diagnostique, pronostique et thérapeutique, il est donc essentiel de distinguer les maigreurs, l'amaigrissement et y ajouter la notion de dénutrition.

I – LA MAIGREUR CONSTITUTIONNELLE

Il s'agit d'un état non pathologique où le sous-poids est le seul élément « anormal ».

■ *Physiopathologie*

La maigreur a été attribuée à un certain nombre de facteurs dont aucun n'est réellement prouvé :

- **L'hérédité** intervient certainement mais sans qu'on ait pu en déterminer les caractéristiques.
- **Le métabolisme général** : on n'a pas pu mettre en évidence d'exagération des dépenses par rapport aux entrées.
 - les apports alimentaires semblent conservés voire même importants,
 - le métabolisme de base est normal.
- les dépenses : on a pu affirmer que pour un même apport calorique, les dépenses étaient plus importantes chez le sujet maigre que chez le sujet de poids normal ou obèse (« luxusconsumption »). A l'inverse la prise de poids réclamerait un apport calorique plus important (2500 calories pour gagner un Kg de poids chez l'obèse et 9 000 calories chez un sujet maigre).

En fait, il n'existe aucune preuve que ces notions soient exactes.

- **La répartition des réserves de l'organisme** : elle est certainement différente chez le sujet normal et maigre constitutionnel (*fig. 116*).

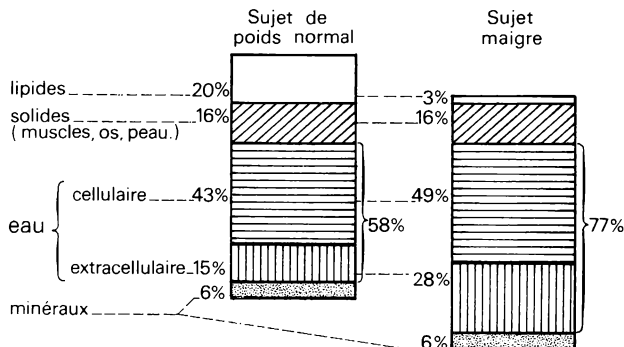


FIG. 116

■ Clinique

En dehors de la maigreur manifestée par le poids et la finesse du pannicule adipeux on ne note aucune autre anomalie. En particulier :

- les muscles sont de volume, de tonicité et de force normale
- l'activité du sujet est normale

Notion importante : l'état de maigreur est ancien et le plus souvent a toujours existé malgré d'éventuelles tentatives de traitement par « gavage ».

■ Biologiquement

Aucune anomalie à signaler. Souvent les taux du cholestérol et des triglycérides sont bas avec éventuellement un taux élevé de HDL.

■ Traitement et pronostic

Malgré les désirs de certains sujets aucun traitement n'est nécessaire.

Cependant les auteurs classiques distinguaient :

- la maigreur « sthénique » du sujet bien portant, gai, hyperactif.
- la maigreur « asthénique » du sujet anxieux, souvent hypochondriaque se plaignant de divers troubles digestifs, circulatoires et même sexuels.

Dans ces cas le traitement est celui des troubles psychologiques et non de la maigreur en tant que telle qui est bien supportée.

II - MAIGREUR PATHOLOGIQUE

Elle peut être ancienne et ressemble alors à une maigreur constitutionnelle, soit parce que la cause est chronique et évolue depuis plusieurs mois ou années, soit parce que les symptômes sont dissimulés par la malade en cas d'anorexie mentale par exemple.

a) Les caractères cliniques de la maigreur pathologique sont :

- Les signes d'accompagnement lorsqu'ils existent : asthénie, anorexie, troubles divers en rapport avec une cause éventuelle.
- A l'examen, un signe fondamental la fonte musculaire.
- Biologiquement peuvent exister des signes en rapport avec la dénutrition.

b) L'anorexie mentale est une maigreur pathologique particulière par son tableau stéréotypé.

Il s'agit d'une maladie psychiatrique caractérisée par la privation volontaire de l'alimentation.

■ **Clinique.** L'affection est caractérisée par sa prédominance presque exclusive chez la jeune fille :

– Le début est marqué par un amaigrissement rapide précédé ou accompagné d'une aménorrhée secondaire.

– La conduite alimentaire est à la fois spectaculaire (chipotage, refus des aliments caloriques) entraînant une lutte avec l'entourage et cachée (vomissements provoqués).

– Les troubles psychologiques portent à la fois sur l'humeur (syndrome dépressif, parfois accès hypomaniaques) et les comportements (syndromes hystériques ou obsessionnels).

– Toutefois l'activité intellectuelle est longtemps intacte. Il s'agit d'ailleurs souvent de jeunes filles brillantes. De même l'activité physique est souvent conservée.

– Enfin, il faut insister sur les aspects relationnels familiaux où la mère est le plus souvent « dominante » et le père absent.

■ **Examens paracliniques.** Il n'existe en dehors des phénomènes de dénutrition aucun élément caractéristique de l'anorexie mentale.

■ **Évolution – Pronostic – Traitement.** L'évolution est marquée par la stabilité du poids à un niveau très inférieur à la normale. Cependant dans certaines formes survient une véritable cachexie.

Le traitement consiste à isoler temporairement la malade du milieu familial afin d'entreprendre une psychothérapie approfondie dont les modalités peuvent être diverses.

En revanche, la réalimentation par « gavage » a été abandonnée par la plupart des auteurs car l'échec y est pratiquement constant à terme. Le pronostic de l'anorexie mentale est assez mauvais car comme dans toute affection psychiatrique sévère l'abandon du traitement et la rechute sont très fréquentes. De plus d'autres manifestations névrotiques graves et même psychotiques peuvent survenir (syndromes dépressifs, syndromes mélancoliques, etc.).

III – AMAIGRISSEMENT ET DÉNUTRITION

L'amaigrissement est une perte de poids portant d'abord sur les réserves lipidiques de l'organisme en cas de dénutrition prolongée ou trop sévère (jeune).

■ **Les causes de l'amaigrissement.** Elles sont nombreuses et l'élément le plus important pour orienter le diagnostic est de savoir s'il s'agit d'un amaigrissement récent ou ancien.

Les principales causes de l'amaigrissement sont :

– les restrictions alimentaires volontaires soit dans un but esthétique ou thérapeutique soit au cours d'une anorexie mentale (v. plus haut).

- les maladies métaboliques et endocriniennes :
 - hyperthyroïdie
 - diabète sucré
 - insuffisance surrénale.
- les maladies digestives en particulier les malabsorptions. Mais toute affection entraînant une diarrhée et/ou des vomissements prolongés entraîne un amaigrissement.
- les maladies neurologiques
- les infections surtout chroniques
- les maladies malignes quelle qu'elles soient (cancers, hémopathies).

Tout amaigrissement surtout chez un sujet à partir de 40 à 50 ans doit faire rechercher une telle affection surtout un cancer digestif, pancréatique ou bronchique.

Chez le sujet âgé la dénutrition peut certes être liée à l'une des causes précitées mais elle survient souvent en raison de plusieurs facteurs associés :

- restriction de l'alimentation du fait de difficultés économiques ou psychologiques,
- carence d'apport par impossibilité d'absorber nombre d'aliments solides du fait d'un état dentaire déficient.

A cela il faut ajouter la prescription abusive des régimes restrictifs qui n'ont pas d'objectif valable chez le vieillard.

- les périodes post-chirurgicales et les comas.

■ **Les signes de gravité de l'amaigrissement** sont ceux de toute dénutrition sévère.

- **Cliniquement** : fonte musculaire, pâleur, œdème des membres inférieurs.

Plus graves encore sont l'atrophie cutanée et surtout l'apathie. Les éléments biologiques les plus caractéristiques sont l'hypocholestérolémie, l'hypoalbuminémie, l'hypokaliémie ; l'hypoglycémie ne survient qu'à un stade préterminal.

■ **Le traitement d'une dénutrition est complexe.** Ce traitement ne peut se faire qu'en milieu hospitalier car il doit obéir à des règles strictes : progressivité, régularité, adaptation à chaque cas, surveillance régulière sur les éléments déjà cités.

En effet, l'anorexie est souvent difficile à vaincre et une réalimentation brutale ou mal conduite peut provoquer de la diarrhée ou une véritable « maladie de réalimentation » avec diarrhée, brûlures digestives, saignements gingivaux, polyurie et perte de poids.

- L'alimentation parentérale s'adresse essentiellement aux malades atteints de lésions digestives ou neurologiques sévères. Elle peut se faire par perfusion veineuse avec cathéter.

- L'alimentation entérale par sonde s'adresse aux malades ne pouvant pas mastiquer ou avaler ; la sonde peut être introduite dans l'estomac ou le duodénum.

Les mélanges nutritifs peuvent être administrés par seringues, goutte à goutte ou nutri-pompe.

Les mélanges utilisés sont passés au mixer avant d'être introduits.

Comme dans toute réalimentation on peut observer des troubles digestifs (vomissements, diarrhée), mais une alimentation entérale peut-être supportée correctement plusieurs mois.

LES HYPERLIPIDÉMIES

Les hyperlipidémies se définissent comme une augmentation de l'un ou de plusieurs composants lipidiques plasmatiques. Ce sont surtout les éléments du taux de la cholestérolémie et de la triglycéridémie qui ont jusqu'à ce jour attiré l'attention du fait de leur association à la pathologie cardiovasculaire.

Les triglycérides comme le cholestérol sont des composés non polaires donc non solubles dans le plasma. Leur solubilisation est assurée par leur association à des protéines appelées apoprotéines au sein de particules appelées lipoprotéines.

L'étude des anomalies des lipides circulants a donc amené les chercheurs à étudier les variations du taux de telle ou telle lipoprotéine. Cette étude s'est faite tout d'abord en séparant les lipoprotéines par électrophorèse puis secondairement par ultracentrifugation et précipitation.

I – DESCRIPTION DES LIPOPROTÉINES

Les lipoprotéines sont composées d'apoprotéines et de lipides. Elles diffèrent entre elles par la concentration en tel ou tel lipide mais aussi par la composition en lipoprotéines.

Les lipides non polaires comme le cholestérol estérifié et les triglycérides sont situés au centre de la particule et sont entourés d'une « membrane » composée des lipides les plus polaires et de protéines spécifiques comme le cholestérol estérifié et les phospholipides.

On distingue :

- les chylomicrons : riches en triglycérides, apoprotéines dominantes C et B.
- les VLDL (very low density lipoproteine) pré β lipoprotéines : riches en triglycérides, apoprotéines dominantes C et B.
- les IDL (intermediate density lipoproteine) : apoprotéines dominantes C E,
- les LDL (low density lipoproteine) β lipoprotéines : riches en cholestérol, apoprotéine dominante B.

- les HDL (high density lipoprotéine) alpha lipoprotéines : riches en cholestérol, apoprotéine dominante A.

II – ORIGINE, ROLE ET DEVENIR DES DIFFÉRENTES LIPOPROTEINES

1° Les chylomicrons

Les triglycérides alimentaires sont hydrolysés dans la lumière intestinale en présence de la lipase pancréatique et des acides biliaires. L'absorption se fait principalement au niveau du grêle proximal ; dans l'entérocyte il y a resynthèse lipidique, les triglycérides, les phospholipides et le cholestérol forment des particules entourées d'une β protéine, appelée chylomicron, particule riche en triglycérides.

Les chylomicrons gagnent la circulation générale par l'intermédiaire des lymphatiques intestinaux et du canal thoracique (certains acides gras à chaîne courte gagnent la veine porte et le foie directement).

2° Les V.L.D.L.

Cette autre particule riche en triglycérides est synthétisée au niveau du foie à partir du glucose, de l'acétate et des acides gras libres circulants. L'apoprotéine principale des VLDL est l'apo B nécessaire à sa structure. En schématisant on peut dire que les triglycérides circulants appartiennent après les repas aux chylomicrons et entre les repas aux VLDL.

Les triglycérides sont ainsi transportés au muscle et au tissu adipeux pour stockage et utilisation. La captation se fait grâce à un enzyme synthétisé par les adipocytes : la lipoprotéine lipase (L.P.L.).

La synthèse de celle-ci dépend de l'insuline et son action de 3 facteurs principaux : l'apoprotéine C (provenant des HDL), une glycoprotéine (orosomucoïde) et l'héparine.

Les acides gras ainsi captés par l'adipocyte qui sont transférés sous forme d'Acyl Co A dans la mitochondrie grâce à un transporteur la carnithine, permettent la resynthèse de triglycérides à partir de phospho-dihydroxyacétone provenant du glucose.

Les triglycérides adipocytaires quant à eux sont hydrolysés entre les repas grâce à un enzyme hormonosensible la triglycéride lipase (TGL) permettant la libération dans la circulation d'acides gras libres utilisables par le muscle. La TGL est activée par le glucagon et les catécholamines et inhibée par l'insuline.

3° Les I.D.L.

Après hydrolyse des triglycérides par la LPL et modification d'autres composants, les particules qui étaient riches en triglycérides forment une nouvelle lipoprotéine appelée remnant (IDL). Celle-ci est captée par le foie probablement grâce à une lipase hépatique (différente de la LPL) en présence d'apo E permettant la synthèse par le foie d'une nouvelle lipoprotéine : LDL (low density lipoprotéine).

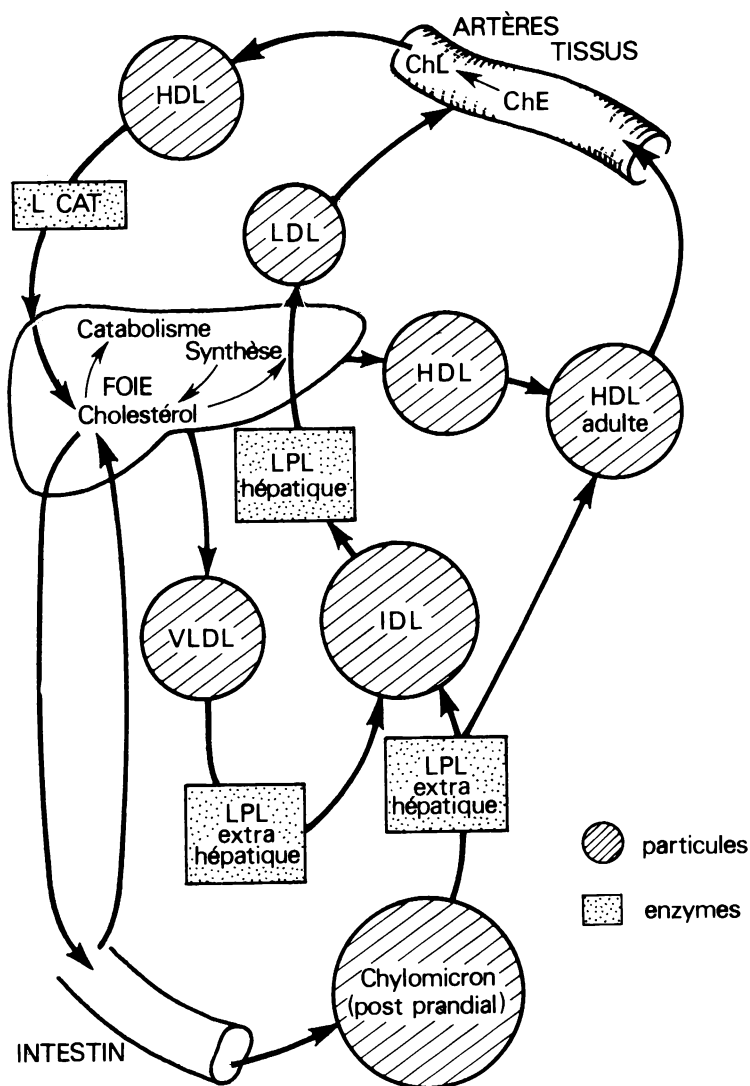


FIG. 117 – Schéma du métabolisme des lipides

4° Les L.D.L.

Les LDL proviennent donc de la dégradation des lipoprotéines riches en triglycérides et sont elles-mêmes riches en cholestérol.

Ce cholestérol provient des remnants, de la synthèse hépatique, du cycle entérohépatique et du HDL cholestérol. Les LDL transportent ainsi le cholestérol estérifié aux tissus où ils sont captés grâce à des récepteurs ayant une haute affinité pour l'apo B des LDL. Le cholestérol estérifié est hydrolysé en cholestérol non estérifié. Le taux intracellulaire de cholestérol libre inhibe l'HMG co A réductase, enzyme limitant de la synthèse du cholestérol, inhibe aussi la synthèse du récepteur à l'Apo B, et stimule sa propre réestérification par un cholestérol acyl transférase.

5° Les HDL

Le foie synthétise encore une autre lipoprotéine, High density lipoprotein (HDL) composée principalement de phospholipides et d'apoprotéines A_I et A_{II}. Cette HDL native sert d'accepteur pour les phospholipides et le cholestérol non estérifié sur la surface des particules riches en triglycérides. Le cholestérol libre est estérifié grâce à la lécithine cholestérol acyl transférase (activée par A_I alors que A_{II} a surtout un rôle structural). L'HDL joue aussi un rôle dans l'épuration du cholestérol libre au niveau des tissus où il se fixe sans récepteurs spécifiques. Les HDL rapportent au foie le cholestérol estérifié où elles sont hydrolysées.

III - CLASSIFICATION DES HYPERLIPIDÉMIES

Les anomalies des lipides circulants peuvent être classées soit en fonction du taux circulant des triglycérides et du cholestérol, soit en fonction des séparations des lipoprotéines par électrophorèse ou par ultra-centrifugation.

■ Critères de formule lipidique chimique (J.L. de Gennes)

– on parle d'**hypertriglycéridémie** lorsque l'anomalie porte sur le taux de ce lipide, le rapport

$$\frac{\text{TG} \nearrow}{\text{CT (N ou } \nearrow)} \geq 2,5$$

- il peut s'agir d'une hyperglycéridémie exogène (dépendante des graisses),
- ou d'une hyperglycéridémie endogène soit glucidodépendante, soit alcoolodépendante, soit liée à d'autres facteurs.
- **hypercholestérolémie**

$$\frac{\text{CT} \nearrow}{\text{TG (N ou } \nearrow)} \geq 2,5$$

forme "hyper majeure", forme majeure, forme mineure.

– **hyperlipidémie mixte**

$$\frac{\text{CT}}{\text{TG}} \text{ ou } \frac{\text{TG}}{\text{CT}} < 2,5$$

forme majeure, forme mineure.

■ **Critères d'électrophorèse**, les lipoprotéines sont séparées par électrophorèse (Lees et Hatch) permettant de mesurer les différentes lipoprotéines en fonction de leur charge électrique (dûe aux apoprotéines) ; ainsi on définit 5 types d'hyperlipidémies (Fredrickson) :

Type I augmentation des chylomicrons qui ne migrent pas ;

Type II élévation du taux de bêtalipoprotéines (riches en cholestérol) soit isolée (type a), soit associée au prébêta (type b).

Type III apparition d'une bande appelée « broad bêta »

Type IV augmentation des prébêta lipoprotéines.

Type V présence de chylomicrons et augmentation des prébêta lipoprotéines.

■ **Critère d'ultracentrifugation**, les lipoprotéines sont séparées par densité et on peut définir des hyperlipidémies avec augmentation préférentielle des LDL et des VLDL ; ces trois méthodes de classification se recourent (cf tableau ..).

IV - PHYSIOPATHOLOGIE

1° Les hypertriglycéridémies

a) Physiopathologie des anomalies biologiques

■ **L'hypertriglycéridémie exogène** (Hyperchylomicronémie ou type I de Frederickson) est caractérisée par une mauvaise épuración des triglycérides appartenant aux chylomicrons en période post-prandiale. Elle est donc directement dépendante des graisses alimentaires.

Il s'agit d'une affection familiale héréditaire de transmission autosomique récessive représentant moins de 1 % du total des hyperlipidémies idiopathiques.

Elle est parfois de découverte fortuite, mais le plus souvent ce sont les signes cliniques qui la révèlent chez l'enfant avant l'âge de 10 ans, elle est parfois méconnue jusqu'à l'âge adulte.

Elle est caractérisée par une hyperchylomicronémie persistante au delà de la 12ème heure de jeûne en rapport avec un déficit en lipoprotéine lipase extra-hépatique. La preuve de ce déficit est apportée par la non augmentation de l'activité lipasique du sérum après l'injection intraveineuse d'héparine.

■ **L'hypertriglycéridémie endogène** (hyperlipomicronémie de type IV) – **hyperglycéridémie endogène dépendante des hydrates de carbone**. Elle est rencontrée chez l'adulte de sexe masculin, elle dépend des hydrates de carbone et absolument pas des graisses alimentaires.

Sa nature familiale bien que moins facile à démontrer que pour le type I est très probable et la transmission serait autosomique récessive.

La pathogénie reste encore incertaine. Il y a augmentation de la synthèse hépatique des triglycérides et des VLDL peut être secondaire à un hyperinsulinisme ; cet hyperinsulinisme pouvant être lui-même secondaire à une insulino-résistance périphérique. Il existe aussi un déficit d'épuration des VLDL soit par déficit vrai, soit par saturation des processus d'épuration entraînant une anomalie de conversion des VLDL en LDL.

– **hyperglycéridémie endogène dépendante de l'alcool**. Ici la dépendance de l'hyperglycéridémie est exclusive à l'alcool qui semble favoriser la lipogénèse.

– **hyperglycérémie endogène dépendant d'une surcharge pléthorique.** L'obésité fait partie de la définition de ce type d'hyperlipidémie, qui ne diffère pas sur le plan biologique de l'hyperglycérémie glucido-dépendante.

L'insulinorésistance et l'hyperinsulinisme habituels chez l'obèse jouent probablement un grand rôle dans la production hépatique des triglycérides.

b) Physiopathologie des signes cliniques

- L'hyperchylomicronémie ne s'accompagne jamais de lésions vasculaires.
- L'hypertriglycérémie provoque des dépôts extra-vasculaires de lipides au niveau cutané (xanthomatose cutanée par exemple) mais aussi hépatique, splénique, de la moelle osseuse. Elle entraîne rarement des thromboses vasculaires, osseuses en particulier.
- Les crises douloureuses abdominales sont en rapport avec des poussées de pancréatite.
- Quant à la relation entre pathologie cardio-vasculaire et hypertriglycérémie endogène les études actuelles ne permettent pas de conclure compte tenu des facteurs de risque associés.

2° Hypercholestérolémie

a) Physiopathologie des anomalies biologiques

Il existe une augmentation des bêta-lipoprotéines ou LDL. Le tableau clinique dépendant de l'intensité de la surcharge en LDL. Il s'agit d'une pathologie familiale. Les formes les plus graves étant homozygotes, les autres hétérozygotes. En fait le mode exact de transmission reste discuté.

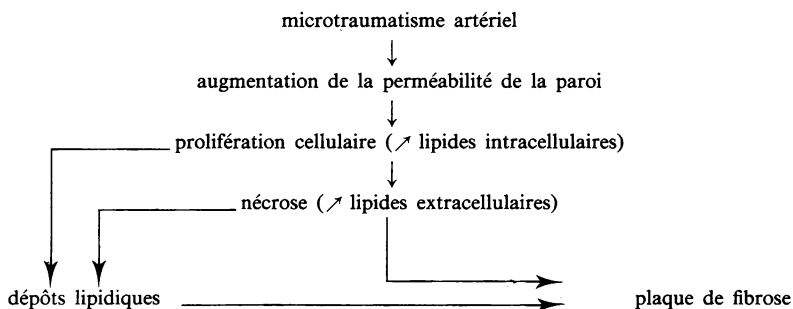
L'anomalie biochimique est encore inconnue. Il ne semble pas exister d'anomalie dans la production des LDL. En revanche, la durée de vie des LDL est augmentée et on a suggéré un défaut de récepteur des LDL au niveau périphérique.

b) La physiopathologie des troubles cliniques.

Elle n'est pas non plus élucidée. Il existe des dépôts de cholestérol responsables de l'arc cornéen, du xanthélasma, des xanthomes.

Quant à l'athérome sa fréquence est indiscutablement liée à l'hypercholestérolémie.

Un des schémas actuellement retenu est le suivant :



Ce schéma permet de comprendre le rôle de l'hypercholestérolémie (création de dépôts lipidiques), mais aussi des autres facteurs de risque créant en particulier des lésions artérielles (H.T.A.).

En pratique, il est encore très difficile d'établir un parallèle entre maladies cardiovasculaires et anomalies lipidiques. Cependant un certain nombre de données paraissent solides.

– Les sujets ayant une hypercholestérolémie sont davantage sujets à l'athérome. Les lipoprotéines LDL semblent particulièrement néfastes.

– Le taux des HDL cholestérol est lié de façon inverse à l'incidence des maladies cardiovasculaires. Le fait épidémiologique est indiscutable, mais l'on ne sait pas si l'élévation des HDL a un rôle protecteur propre où s'il n'est que le reflet d'un autre mécanisme.

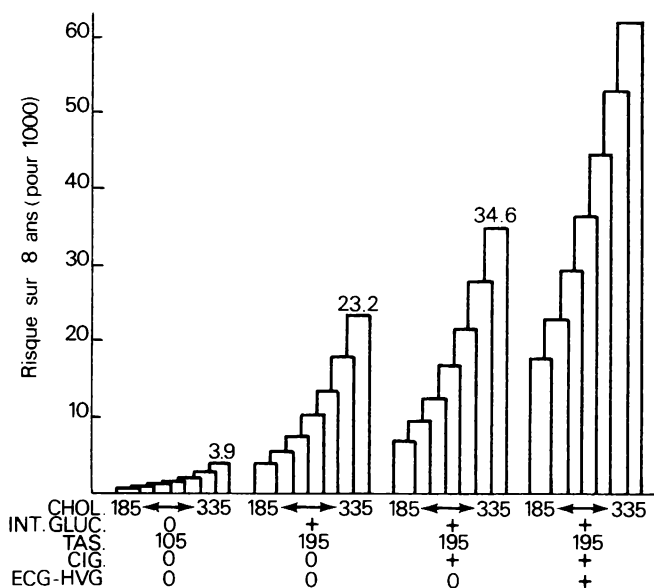


FIG. 118 – Risque de pathologie cardiovasculaire sur 8 ans en fonction de la cholestérolémie de 1,85 à 3,35 g/l

- sans autre facteur de risque
 - avec une intolérance au glucose IG et une hypertension artérielle HTA
 - avec IG + HTA + tabac
 - avec IG + HTA + tabac + hypertrophie ventriculaire gauche
- d'après W.B. KANNEL modifié étude Framingham.

– Il n'existe pas d'hypercholestérolémie sans élévation préférentielle des LDL et donc sans risque cardiovasculaire.

– On ne sait pas qu'elle est l'incidence de la seule élévation des triglycérides ni des VLDL sur la maladie athéromateuse.

– Il est souhaitable de réduire au maximum l'hypercholestérolémie d'un sujet, en revanche aucune étude n'a permis de conclure quant à la nécessité de tenter d'élever le taux des HDL.

– Pour le dépistage le dosage du cholestérol total et des triglycérides est nécessaire, alors que l'étude des lipoprotéines doit encore être réservée aux études épidémiologiques et pathogéniques.

– Le traitement des facteurs de risque associés à l'hyperlipidémie a une importance au moins aussi importante (réduire une obésité, une HTA, équilibrer un diabète, faire de l'exercice, cesser de fumer).

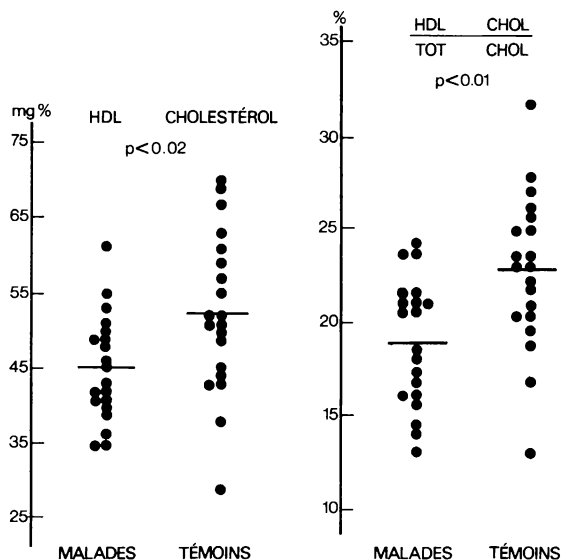


FIG. 119 et 120. – Taux du HDL cholestérol et rapport $\frac{\text{HDL cholestérol}}{\text{cholestérol total}}$

chez des patients ayant eu un infarctus du myocarde et chez des témoins indemnes d'après G. de Backer.

V – EXAMEN D'UN SUJET ATTEINT D'HYPERLIPIDÉMIE ESSENTIELLE

Les objectifs de cet examen sont de :

- caractériser le type d'hyperlipidémie,
- évaluer les risques de complication, en particulier artérielles,
- déterminer le type de traitement le plus efficace.

1° Circonstances de l'examen

Le plus souvent l'hyperlipidémie est diagnostiquée lors d'un examen systématique, soit lors d'un dépistage, soit du fait d'un dosage des lipides sériques lors d'une complication vasculaire ou pancréatique.

Cependant, dans un certain nombre de cas, l'hyperlipidémie est découverte lors de manifestations cliniques évocatrices.

2° La recherche d'un facteur génétique est primordiale

En effet, la transmission se fait sur le mode autosomique, dominant dans les formes sévères ou recessives.

L'enquête doit porter sur tous les membres de la famille, ascendants et descendants, et on doit tout particulièrement noter la fréquence et l'importance des accidents vasculaires (coronariens et cérébraux) surtout s'ils surviennent à un âge précoce.

La recherche des signes cliniques d'hyperlipidémie et les dosages biologiques compléteront l'enquête, si cela est possible, chez les sujets atteints.

3° L'analyse des symptômes

La recherche de trois ordres de manifestations doit être systématique : les dépôts lipidiques extra-vasculaires, un syndrome « hyperlipémique », les signes d'atteinte artérielle.

■ **Les dépôts lipidiques extra-vasculaires.** Les dépôts lipidiques sont l'apanage des hypercholestérolémies importantes, sauf les xanthomes cutanés qui sont fréquents au cours des hypertriglycéridémies majeures.

– **Les xanthomes** sont des tumeurs à cholestérol que l'on doit rechercher aux endroits d'élection : *les tendons*, en particulier les tendons des extenseurs, des doigts et des orteils, mais aussi au niveau des tendons d'Achille ; *la peau*, où les xanthomes peuvent être également tubéreux comme au niveau des tendons, mais où on peut observer avec une grande fréquence des xanthomes plans. Leur taille est très variable – de quelques millimètres à plusieurs centimètres – et leur couleur jaune ou jaune orangé. Leur consistance est ferme et élastique. En fait, plus que leur volume c'est leur siège à la face d'extension des articulations qui est caractéristique (coudes, genoux).

– *Les xanthomes sous-périostés* sont perçus sous la forme de tumeurs dures et profondes au niveau du tibia et du calcanéum.

– *Le xanthélasma* est un dépôt lipidique au niveau de l'angle interne de l'œil, et plus particulièrement des paupières.

– **L'arc sénile (gérontoxon)** est un dépôt lipidique péri-cornéen, qui n'a de valeur que chez un sujet de moins de 40 ans.

■ **Le syndrome « hyperlipémique »** réalise un ensemble de manifestations observées lors des hypertriglycéridémies importantes, et ceci quel que soit le type d'hyperlipoprotéinémie en cause.

Les signes en sont une asthénie et une somnolence post-prandiales et surtout des crises douloureuses abdominales plus ou moins intenses, faisant craindre une pancréatite (insistons sur le fait que ces douleurs surviennent même s'il n'y a pas de pancréatite authentifiable).

A ces symptômes s'associe une hépatomégalie avec ou sans splénomégalie.

■ **Les signes d'atteinte artérielle.** Trois territoires sont particulièrement touchés au cours des hyperlipidémies et doivent être examinés :

– **Les coronaires :** les signes cliniques d'angine de poitrine ne sont pas toujours évidents, et l'E.C.G. de base et après effort est nécessaire.

– **Les artères des membres inférieurs :** recherche des signes d'artérite (claudication intermittente et palpation du poulx). Un examen au Doppler est indispensable.

– **Les artères cérébrales :** l'atteinte clinique (antécédents d'ictus par exemple) est un élément de mauvais pronostic.

4° Les explorations biologiques

Il n'est pas utile de les multiplier. Trois examens sont nécessaires et suffisants pour caractériser le type d'hyperlipidémie :

– **La décantation du sérum à jeûn :** Une lactescence du sérum permet de noter la présence de triglycérides : (essentiellement transportés par les VLDL comme nous l'avons vu et par les chylomicrons)

– **Le dosage des triglycérides**

– **Le dosage de la cholestérolémie totale :** essentiellement liées à la présence de LDL (bêta-lipoprotéines) et HDL (alpha-lipoprotéines)

5° Évaluation du pronostic

■ **Les éléments essentiels du pronostic sont :** le type de l'hyperlipidémie, l'âge de survenue, la diffusion et l'intensité des dépôts extra-vasculaires, la diffusion de l'atteinte artérielle.

A ce titre on peut classer par ordre décroissant de mauvais pronostic :

- 1) l'hypercholestérolémie majeure (≥ 9 mmol/l), 2) l'hyperlipidémie mixte,
- 3) l'hypercholestérolémie mineure (≤ 9 mmol/l), 4) l'hypertriglycéridémie.

■ **A cela il faut ajouter** les autres facteurs du pronostic :

– l'HTA surtout en cas d'hypertrophie ventriculaire gauche,

– l'obésité constitue un facteur de risque dès qu'elle dépasse 20 % de surcharge corporelle calculée par la formule de Lorentz.

Le risque d'accidents vasculaires croît de façon exponentielle en fonction du surpoids.

– Le tabagisme est probablement le facteur le plus important dans la genèse des accidents coronariens et artéritiques. Il est plus marqué pour la cigarette que pour le cigare ou la pipe et est proportionnel à la quantité de cigarettes fumées par jour et à l'ancienneté du tabagisme.

– D'autres facteurs de comorbidité existent : le diabète sucré, les affections digestives chroniques, l'insuffisance rénale.

VI – LES DIFFÉRENTS TYPES D'HYPERLIPIDÉMIE PRIMITIVE

1° Hypercholestérolémies essentielles

Les hypercholestérolémies essentielles sont fréquentes (30 % des hyperlipidémies) et transmises sur le mode autosomique dominant. Selon la gravité on en distingue 3 formes :

■ **La forme « hypermajeure »**. Elle est rare mais très grave, correspondant vraisemblablement à une transmission homozygote.

– *Au plan clinique*, il existe une xanthomatose cutanéotendineuse diffuse et précoce. Toutes les formes de xanthomes sont présentes, mais ce sont les xanthomes tubéreux tendineux volumineux qui sont la marque de la maladie.

L'athérome est généralisée et surtout très précoce apparaissant même avant la puberté. Les manifestations coronariennes sont prédominantes mais les accidents vasculaires cérébraux sont fréquents. L'artérite semble plus tardive.

– *Au plan biologique* on constate une élévation majeure de la cholestérolémie, 18 à 35 mmol/l (6 à 12 g/l) contrastant avec un taux subnormal de triglycérides. L'hyperbétalipoprotéïnémie est évidente lors de l'électrophorèse (type IIa de Frederickson).

■ **La forme majeure**. Plus fréquente elle est transmise par un des parents.

– *Cliniquement*, cette forme est caractérisée par la présence de dépôts lipidiques extravasculaires tels que : xanthomes tendineux, xanthomes sous-périostes, xanthélasma, gérontoxon.

Cependant, il n'y a pas de xanthomes tubéreux comme dans la forme « hypermajeure ». L'athérome est également précoce et diffus atteignant aussi bien l'homme que la femme (entre 40 et 50 ans chez l'homme, 50 à 60 ans chez la femme).

Les manifestations coronariennes et l'artérite des membres inférieurs sont au premier plan mais les accidents vasculaires cérébraux sont également fréquents.

– *Au plan biologique* il s'agit également d'une hypercholestérolémie pure (type IIa de Frederickson) mais les chiffres de la cholestérolémie totale s'étalent entre 10 à 20 mmol/l (environ 4 à 7 g/l).

■ **La forme mineure** est de loin la plus fréquente. Elle ressemble en moins grave à la forme précédente et s'en distingue par l'âge plus tardif auquel apparaissent les dépôts lipidiques extra-vasculaires au demeurant modérés.

Cependant, la triple menace coronarienne, cérébrale et artéritique reste très notable.

Biologiquement, l'hypercholestérolémie est comprise entre 7,25 et 10 mmol/l (2,80 à 4 g/l).

2° Hypertriglycéridémies

a) L'hypertriglycéridémie endogène

C'est la forme la plus fréquente. Elle revêt deux aspects clinico-biologiques :

■ **Dans la forme majeure** il existe cliniquement un syndrome hyperlipémique caractérisé par une xanthomatose cutanée éruptive et un risque important de pancréatite aiguë. Biologiquement les triglycérides dépassent facilement 10 à 20 mmol/l.

■ **Dans la forme mineure** tout se borne en général à des phénomènes de somnolence post-prandiale ou bien à l'absence de signes cliniques mais le sérum est lactescent à jeun et les chiffres de la triglycéridémie sont compris 3 et 10 mmol/l.

Dans les deux cas, l'augmentation des triglycérides correspond à l'augmentation des VLDL (pré-B-lipoprotéines ou type IV de Frederickson).

La cholestérolémie peut être légèrement élevée, mais le rapport cholestérol/TG est toujours $> 2,5$.

L'hypertriglycéridémie endogène reconnaît deux facteurs déclenchants essentiels :

- *Les hydrates de carbone*. Les symptômes apparaissent et/ou s'exagèrent lors de l'ingestion de glucides à absorption rapide (sucre, miel, confitures, pâtisseries, etc.).

- *L'alcool*, éventualité relativement fréquente mais à prédominance presque exclusivement masculine.

Les troubles digestifs y semblent assez fréquents. Dans cette forme on observe parfois un tableau avec anémie hémolytique et ictère (syndrome de Zieve).

La nature de l'alcool importe peu et une absorption même peu importante de vin suffit à faire apparaître l'hypertriglycéridémie. Il s'y ajoute souvent une hypercholestérolémie notable. L'arrêt de l'alcool fait souvent chuter le taux de cholestérol au dessous de la normale.

A ces deux facteurs déclenchants de l'hypertriglycéridémie il faut ajouter le rôle aggravant de l'obésité en particulier androïde.

b) L'hypertriglycéridémie exogène (hyperchylomicronémie).

C'est une forme homozygote transmise sur le mode récessif. Elle est en rapport avec un déficit en lipoprotéine lipase, ce qui explique que les troubles soient provoqués par l'ingestion de graisses lors d'un repas.

Il s'agit d'une maladie très rare, apparaissant dès la naissance.

Les signes sont caractérisés par un syndrome hyperlipidémique inconstant. En revanche, cette forme n'est pas athérogène et traitable par la diététique.

Biologiquement, seuls les triglycérides sont très nettement augmentés, même si la cholestérolémie peut se situer au dessus de la normale.

Les chylomicrons sont bien mis en évidence par l'électrophorèse (type I de Frederickson).

c) Les hypertriglycéridémies mixtes.

Elles sont rares. Elles empruntent les symptômes des hypertriglycéridémies exogènes, sensibles aux graisses (type I), mais aussi les caractères biologiques des hypertriglycéridémies endogènes, sensibles aux hydrates de carbone et/ou à l'alcool. Cependant, elles semblent peu athérogènes. Leur caractéristique est de provoquer une augmentation à la fois des chylomicrons et des pré- β -lipoprotéines (VLDL) et correspondent au type V de Frederickson (I + IV).

3° Hyperlipidémies mixtes

Les hyperlipidémies mixtes sont des maladies au cours desquelles on constate une augmentation simultanée et dans des proportions variables des triglycérides et du cholestérol. Leur transmission est autosomique dominante et correspond à des formes hétérozygotes.

■ **Cliniquement**, les dépôts lipidiques extra-vasculaires sont assez limités et tardifs sauf dans certaines formes dites « majeures » où des xanthomes tubéreux sont possibles. Quant au syndrome hyperlipémique, il est le plus souvent réduit à une somnolence post-prandiale. Toutefois, il faut insister sur le risque athérogène en particulier coronarien et artéritique qui est souvent sous-estimé.

■ **Biologiquement**, on constate des chiffres variables mais nettement supérieurs à la normale du cholestérol et des triglycérides (LDL + VLDL) correspondant à la forme III de Frederickson. Cette forme se présente sous l'aspect d'une large bande de lipoprotéines englobant les β et les pré- β , raison pour laquelle on l'appelle « broad- β ».

Dans d'autres cas cette bande est scindée en deux et on la nomme alors β + pré β ou II + IV ou II b.

Cette distinction électrophorétique correspond probablement à des aspects génétiques légèrement différents, mais dont le pronostic et le traitement sont identiques.

VII - LES HYPERLIPIDÉMIES SECONDAIRES

Un certain nombre d'affections s'accompagnent d'une hyperlipidémie qui peut être à la fois symptomatique et source de complications à plus ou moins long terme.

1° L'hypothyroïdie

La synthèse du cholestérol est diminuée car au moins un des enzymes (la HMG CoA réductase) est sous l'influence de la T3 et de la T4. Toutefois le catabolisme étant encore plus diminué il en résulte une hypercholestérolémie constante. De plus, la baisse de l'épuration des triglycérides plasmatiques peut conduire à une hypertriglycéridémie souvent importante. Toutes les formules d'hyperlipidémie peuvent ainsi être rencontrées au cours de l'hypothyroïdie.

2° Le diabète sucré

Au cours du diabète insulino-dépendant en carence insulinique, en particulier au cours de l'acidocétose, on peut observer une augmentation majeure du taux des triglycérides plasmatiques en particulier par lipolyse majeure et absence d'hydrolyse des chylomicrons et des VLDL (défaut de l'activité lipoprotéine lipase). Cependant, il est également très fréquent de constater une élévation de la cholestérolémie et ceci aussi bien au cours du diabète insulino-dépendant que non insulino-dépendant. Le contrôle correct de la glycémie entraîne le plus souvent un retour à la normale de ces paramètres.

3° La cholestase

La cholestase s'accompagne d'une élévation de la cholestérolémie en rapport avec l'impossibilité d'évacuer le cholestérol par voie biliaire et la présence de lipoprotéines normalement absentes dans le plasma.

Le cholestérol total est élevé mais au dépens de la fraction libre.

4° Le syndrome néphrotique

L'hyperlipidémie est de mécanisme complexe, proportionnelle à l'intensité de l'hyperprotidémie et le plus souvent de formule mixte.

5° La goutte

Au cours de la maladie goutteuse l'association à une hyperlipidémie (surtout hypertriglycédémie) est très fréquente (de 12 à 20 % des cas).

6° Les hyperlipidémies par auto-anticorps

Un certain nombre d'hyperlipidémies (en particulier mixtes) peuvent s'observer par exemple au cours de dysglobulinémies (surtout de myélomes) et seraient en relation avec la formation d'auto-anticorps antilipoprotéines (J.L. Beaumont).

7° Les hyperlipidémies iatrogènes

Deux types de médicaments peuvent provoquer une hyperlipidémie.

■ Les stéroïdes sexuels

- Les œstrogènes augmentent le taux des triglycérides par diminution de la lipoprotéine lipase,
- Les progestatifs augmentent le cholestérol total.
- La testostérone augmente également le taux de cholestérol.

■ **Les corticoïdes** stimulent la synthèse des triglycérides et peuvent parfois entraîner une hypertriglycédémie.

Il faut toutefois souligner que les accidents thrombo-emboliques liés à l'usage des œstrogènes semblent beaucoup plus en rapport avec une sensibilité individuelle (formation d'anticorps, modification de facteurs de la coagulation) qu'avec l'élévation, le plus souvent très modérée, de la lipidémie. Cette dernière toutefois demeure un signe d'alarme à ne pas négliger.

VIII – TRAITEMENT DES HYPERLIPIDÉMIES ESSENTIELLES

Quel que soit le type d'hyperlipidémie le traitement repose sur la diététique, les médicaments hypolipidémisants et l'hygiène de vie. Comme il s'agit de troubles métaboliques innés le traitement devra être poursuivi toute la vie. Il est donc essentiel de savoir peser les contraintes de la thérapeutique en fonction des risques encourus par le malade compte tenu du lésions et des facteurs du pronostic.

1° Traitement des hypercholestérolémies

■ **La diététique** joue un rôle important, mais ne peut obtenir qu'une réduction modérée des taux de lipides plasmatiques. Deux principes guident la diététique :

- d'une part la réduction globale des apports lipidiques,

Tableau LVIII. – Aliments riches en graisses saturées et en cholestérol (d'après S. Renaud).

Aliments	Teneur en lipides g. p. 100 g	Teneur en cholestérol mg. p. 100 g
Œufs	12	500
Viandes		
abats	25	200 à 2000
porc	25	100
mouton	15	80
bœuf gras	10	70
volaille	10	90
Poissons Harengs	20	100
Matières grasses		
beurre	80	250
saindoux	90	190
lard	90	70
Fromages		
pate dure (gruyère)	30	100
pate molle (camembert)	25	90
Crème à 20 %	80	250

Tableau LIX. – Contenu des huiles et des graisses végétales en acides gras poly et monoinsaturés. (d'après S. Renaud)

	Lipides g. p. 100	Acides gras polyinsaturés g. p. 100	Acides gras monoinsaturés g. p. 100
Huiles			
Tournesol	100	65,6	20,7
Maïs	100	61	24
Pépins de raisins	100	68,4	16,4
Matières grasses végétales			
Tournesol	83,5	34,7	47,2
Fruit d'or	83,5	35,3	45,7
Margarine Planta	83,5	34,8	47
Margarine Astra	83,5	14,2	46,3

- d'autre part le remplacement des lipides saturés par des graisses riches en doubles liaisons (graisses désaturées).

La limitation des aliments riches en graisses saturées n'est possible que dans une proportion limitée. Une certaine quantité de « graisses cachées » persiste dans les viandes, les laitages, les fromages maigres. De plus il est nécessaire de compléter la ration en graisses désaturées qui sont d'origine végétale.

Telles sont les raisons pour lesquelles on conseille un régime comportant :

- la suppression des aliments les plus riches en cholestérol (v. tableau LVIII)
- l'utilisation de fromages à 0 % de matières grasses
- la supplémentation du régime par des graisses végétales (30 à 50 g/jour) huile de maïs, de tournesol, de pépins de raisins
- Margarines Vitaquell ou Crox-Vitol (pharmacie) ou Fruit d'Or ou Planta (v. tableau LIX)

Ce régime permet dans toutes les formes mineures d'éviter le recours aux médicaments hypolipémiants. Il est cependant insuffisant dans les formes majeures.

■ **Les hypocholestérolémiants.** On utilise essentiellement des médicaments agissant sur le métabolisme du cholestérol et d'autres agissant sur l'absorption intestinale des lipides.

a) En premier choix de traitement on utilise volontiers des hypocholestérolémiants à action directe.

- **Le Clofibrate** (*Lipavlon*^(R), *Atherolip*^(R), *Dabical*^(R), *Clofirem*^(R), *Clofibrol*^(R), *Normolipo*^(R)) et le **Clofibrate** (*Lipénan*^(R))

Qu'il s'agisse du clofibrate pur ou sous forme de sels divers, les propriétés sont les mêmes.

- **Mécanisme d'action.** Abaisse le taux des LDL et VLDL en inhibant la synthèse du cholestérol et des triglycérides et en augmentant l'élimination biliaire du cholestérol.

- **Métabolisme.** Absorption intestinale complète. Hydrolyse hépatique et pic plasmatique entre la 3^e et la 6^e heure. La durée d'action est de 24 heures. L'élimination est rénale.

- **Présentation et posologie.** Capsules à 500 mg, 2 à 4 capsules par jour après les repas.

- **Effets secondaires :**

- Digestifs : dyspepsie, nausées.
- Nerveux : étourdissements, céphalées, crampes.
- Sexuels : baisse de la libido, impuissance.
- Allergiques : érythèmes, prurit, alopecies.

Deux effets secondaires à souligner :

- Hépatiques : élévation des SGOT et SGPT
- Biliaires : lithiase biliaire

- **Interactions médicamenteuses :** potentialisation des antivitamines K. En cas de traitement associé à celles-ci, en réduire la dose en moyenne d'un tiers sous contrôles habituels de la coagulation.

- **Le Fenofibrate** (*Lipanthyl*^(R))

– *Mécanisme d'action* : agit de façon analogue à celle du clofibrate. Cependant le fénofibrate semble réduire électivement l'HMG CoA réductase, sans augmenter notablement l'élimination biliaire du cholestérol.

– *Métabolisme* : Analogue à celui du clofibrate avec une durée de vie plus brève.

– *Présentation et posologie*. Capsules à 100 mg 2 à 3 gélules par jour.

– *Effets secondaires* : Moins nombreux que ceux du clofibrate sauf l'élévation des transaminases hépatiques à surveiller.

– **Le Tiadenol (Fonlipol[®])**

– *Mécanisme d'action* : Diminution de la synthèse hépatique du cholestérol et des triglycérides.

– *Métabolisme* : Absorption intestinale lente avec pic à la 2^e heure décroissant sur 24 heures.

– *Effets indésirables* : non encore appréciés par des études à long terme. Ils semblent rares.

b) Les résines inhibitrices de l'absorption du cholestérol

– **La Cholestyramine (Questran[®])**

– *Mécanisme d'action* : fixe les acides biliaires sous forme insoluble et augmentent leur élimination fécale. Cette élimination est supérieure à l'augmentation de la synthèse du cholestérol qui est provoquée également par le produit.

– *Métabolisme* : la cholestyramine n'est pas absorbée ni modifiée.

– *Présentation et posologie* : paquets de 4 g, 1 paquet 3 fois par jour avant les repas.

– *Effets indésirables* : constipation souvent intense, hypoprothrombinémie.

– *Contre-indications* : Grossesse, insuffisance hépatique et constipation chronique.

D'une manière générale la cholestyramine est utilisée en cas d'échec des autres hypolipémiants.

2° Traitement des hypertriglycéridémies

■ **La diététique**. Les deux éléments fondamentaux sont la suppression de l'alcool sous toutes ses formes (en particulier les vins et les boissons telles que la bière et le cidre) et la suppression des sucres à absorption rapide (sucre, confitures, miel, etc.). La répartition des graisses en deux rations d'importance égale : moitié graisses saturées, moitié graisses désaturées n'a pas la même importance qu'au cours des hypercholestérolémies essentielles.

Il faut cependant souligner que tout surpoids augmente notablement le risque de ces hypertriglycéridémies et qu'en conséquence un régime globalement hypocalorique doit être institué jusqu'au retour à un poids normal.

■ **Les médicaments hypolipémiants** sont prescrits lorsqu'une diététique bien suivie n'a pas permis de diminuer notablement les chiffres de l'hyperlipidémie.

Il faut toutefois évaluer le risque respectif que constituent à long terme une très légère hypertriglycéridémie sans médicaments et une normotriglycéridémie au prix d'un traitement médicamenteux à vie.

Les médicaments les plus actifs sont le fénofibrate (*Lipanthyl*^(R)), le clofibrate (*Lipavlon*^(R)) et le tiadénol (*Fonlipol*^(R)). Ils sont utilisés comme au cours des hypercholestérolémies essentielles.

3° *Traitement des hyperlipidémies mixtes*

Les hyperlipidémies mixtes doivent être considérées comme les hypercholestérolémies essentielles en ce qui concerne le risque athérogène et les hypertriglycéridémies pour le risque pancréatique.

■ **La diététique** est fondamentale. Elle doit être calquée sur celle qui est prescrite dans les hypercholestérolémies mais doit comporter en plus la restriction en alcool et en sucres à absorption rapide.

Elle permet d'obtenir souvent à elle seule d'excellents résultats.

■ **Les médicaments hypolipémiants** doivent être le plus souvent ajoutés. On emploie en premier choix fénofibrate, clofibrate ou tiadenol.

4° *Traitement de l'hyperchylomicronémie*

(hyperglycéridémie moyenne exogène lipido-dépendante).

Bien qu'exceptionnelle cette affection est importante à traiter car les risques du syndrome hyperlipémique sont importants. Le traitement est uniquement diététique et consiste en un régime hypolipidique supplémenté en triglycérides à chaînes moyennes. Les graisses habituelles de l'alimentation sont supprimées dans la mesure du possible. Seules persistent les graisses de constitution des viandes et des poissons maigres. Les triglycérides à chaîne moyenne sont apportés par la margarine Ceres (Astra) et l'huile Liprocil (Sopharga).

5° *L'hypertriglycéridémie mixte exogène et endogène*

Très exceptionnelle, son traitement repose à la fois :

■ **Sur la diététique** de l'hyperchylomicronémie et la suppression de l'alcool et des sucres à absorption rapide.

■ **L'administration éventuelle d'un médicament hypolipémiant.**

LES DOSAGES ET LES ÉPREUVES

ACIDE VANYLMANDÉLIQUE V. Catécholamines (p. 499).

A.C.T.H. (Adrenocorticotrophique)

■ **Principe.** Apprécier l'hypersécrétion de l'hormone au cours des insuffisances surrénales périphériques. Vérifier son taux au cours du syndrome de Cushing. Étudier les possibilités de réponse de l'hypophyse au cours d'épreuves de freinage (dexaméthasone) ou de stimulation hypophysaire (lysine vasopressine).

■ **Technique.** Il s'agit d'un dosage radio-immunologique délicat. 10 ml de sang doivent être prélevés et immédiatement centrifugés à + 4°. Le stockage se fait à -20°.

■ **Résultats :**

– **Normalement.** Le taux à 8 h du matin est de 20 à 50 pg/ml en moyenne. A 16 h, le taux est d'environ 10 pg/ml et encore plus réduit à minuit.

– **En pathologie :**

1) *Élévation du taux d'A.C.T.H.*

– dans toutes les insuffisances surrénales par destruction des glandes,
– dans la maladie de Cushing due à une hypersécrétion hypophysaire,
– dans le syndrome de Cushing paranéoplasique, où la tumeur maligne responsable sécrète une substance à activité A.C.T.H.

– Enfin, l'A.C.T.H. est habituellement élevée dans les hyperandrogénies par déficit, enzymatique cortico surrénalien.

2) *Abaissement du taux d'A.C.T.H. :*

– chaque fois qu'il existe une augmentation de la sécrétion surrénalienne de cortisol par tumeur bénigne et surtout maligne,
– en cas d'insuffisance antéhypophysaire.

ACTIVITÉ RÉNINE PLASMATIQUE (Mesure de l')

■ **But.** En l'absence de quantité suffisante de rénine purifiée pour obtenir des anticorps spécifiques et un dosage radio-immunologique direct, la mesure de l'activité rénine plasmatique (ARP) fournit un critère d'appréciation global et ponctuel du système rénine-angiotensine dans le plasma et donc de certaines causes d'hypertension artérielle.

■ **Principe et technique générale.**

Dans le plasma la rénine, enzyme d'origine rénale, agit sur un substrat d'origine hépatique, l'angiotensinogène pour produire l'angiotensine I.

La mesure de l'ARP consiste à incuber sur lui-même à 37° un plasma humain et à mesurer par un dosage spécifique radio-immunologique la quantité d'angiotensine I produite dans ces conditions, rapportée à une unité de volume (plasma) et de temps

(d'incubation). On exprimera l'ARP en nanogrammes d'angiotensine 1/ml/h.

Les variations de l'ARP reflètent le plus souvent celles de la rénine plasmatique ; cependant, dans certaines situations, elles peuvent dépendre de modifications plasmatiques du substrat (angiotensinogène).

Les conditions du prélèvement doivent être parfaitement standardisées : un bilan sodé équilibré est indispensable.

■ **Résultats :**

– **Normalement** on mesure l'ARP sur un sujet en bilan sodé équilibré d'environ 120 mmol/l de Na^+ par 24 h. En position couchée, les valeurs seront rapportées à la « normale » du laboratoire. En position debout, l'ARP est multipliée par 2 ou 3.

– **Un bilan sodé négatif** (régime sans sel, diurétiques...) élève considérablement l'ARP.

– **La prise d'œstrogènes** ("pilule") modifie l'ensemble du système rénine-angiotensine par le biais d'une augmentation du substrat, que la mesure globale de l'ARP ne permet pas d'apprécier.

– **L'ARP est élevée dans certains types d'HTA** : néphro-angiosclérose maligne, tumeur à rénine, certaines HTA réno-vasculaires.

– **L'ARP est basse, voire effondrée** dans les hyperminéralocorticismes primaires (syndrome de Conn et hyperplasies surrénales) et ne s'élève pas ou peu en position debout.

– **L'élévation de l'ARP** dans certaines HTA dites essentielles aurait un caractère pronostique péjoratif ; ce type d'HTA répondrait mieux à une thérapeutique par les β -bloquants.

ADH (Antidiuretic Hormone)

L'ADH est dosable dans le sang et dans les urines par méthode radio-immunologique. Le taux plasmatique de base est de l'ordre de 1 à 3 pg/ml chez le sujet normal.

Dans le diabète insipide néphrogénique, le taux d'ADH plasmatique est élevé.

Dans le diabète insipide vrai, c'est l'épreuve de charge sodée (8 g de NaCl

par voie IV directe) suivie de prélèvements aux temps 10, 15, 20 et 30 mn qui permettra de faire le diagnostic devant l'absence de réponse de l'ADH, alors que le taux d'ADH est multiplié par 2 à 6 chez le potomane comme chez le sujet normal.

ADRÉNALINE

V. Catécholamines et métabolites. (p. 499)

ALDOSTÉRONE PLASMATIQUE ET MÉTABOLITES URINAIRES

■ **But.** La mesure de l'aldostérone plasmatique et de l'élimination urinaire de ses principaux métabolites permet d'apprécier la fonction minéralo-corticoïde des surrénales.

■ **Principe et technique générale :**

L'aldostérone plasmatique peut être dosée directement et de façon spécifique par radio-immunologie ; il s'agit d'une mesure ponctuelle dépendante de nombreuses et importantes variations quotidiennes. Les résultats les plus significatifs seront obtenus par trois déterminations successives :

- chez le sujet couché au repos ;
- chez le sujet debout (4 h d'orthostatisme) ;
- éventuellement après charge de sel (2 l de sérum physiologique par voie i.v. en 2 h en l'absence de contre-indication).

On peut également doser l'*aldostéronurie* ; cette mesure apprécie l'élimination urinaire quotidienne de l'aldostérone et du 18-glycuronide d'aldostérone. Ces deux composés ne représentent qu'environ 10 % des métabolites de l'aldostérone ; mais la facilité du dosage radio-immunologique a rendu cet examen plus fréquent.

– **La tétrahydroaldostérone (THA)** constitue le principal métabolite (35-40 %) de l'aldostérone. Son dosage dans les urines des 24 h fournit un reflet de la sécrétion de l'aldostérone au long du nyctémère.

■ **Résultats.** Tous ces dosages doivent être effectués en bilan sodé équilibré d'environ 120 mmol Na⁺/24 h.

– **Normalement, l'aldostérone plasmatique** (comme pour l'activité rénine plasmatique) sera rapportée à la norme du laboratoire (environ 2 à 5 nanogrammes pour 100 ml : en position couchée). En position debout, elle s'élève. Après charge sodée, elle s'effondre.

– La THA et l'aldostérone urinaires :

– Tétrahydroaldostérone = 20-60 µg/24 h. Aldostéronurie = 5-20 µg/24 h.

– **Un bilan sodé négatif** (régime sans sel, diurétiques...) élève considérablement l'aldostérone plasmatique et ses métabolites urinaires.

– **Dans le syndrome de Conn**, l'aldostérone plasmatique est élevée en position couchée et debout contrastant avec l'abaissement de l'activité rénine plasmatique. La charge en sel fait baisser davantage l'aldostérone plasmatique en cas d'hyperplasie bilatérale des surrénales qu'en cas d'adénome. Quatre heures d'orthostatisme entraînent une montée de l'aldostérone plasmatique dans l'hyperplasie bilatérale des surrénales et une chute dans l'adénome.

AMPc – (CLAIRANCE ; AMPc NÉPHROGÉNIQUE)

L'AMPc, médiateur de nombreux effets des hormones polypeptidiques sur les récepteurs membranaires, est en particulier l'intermédiaire entre la PTH et le récepteur tubulaire rénal. La mesure de l'AMPc dans le sang et dans les urines permet en conséquence d'apprécier la fonction parathyroïdienne par le calcul de la clairance rénale de l'AMPc et par la mesure de l'AMPc sécrété par le tubule (AMPc néphrogénique).

$$\text{CAMPc} = \frac{\text{UAMPc} \times \text{V}}{\text{PAMPc}}$$

et AMPc néphrogénique : AMPc urinaire-AMPc filtré par le glomérule.

On rapporte parfois l'AMPc néphrogénique au débit de filtration glomérulaire pour avoir une meilleure estimation de l'activité parathyroïdienne sur le tubule rénal.

ANDROGÈNES

V. Corticostéroïdes (Dosages statiques des) (p. 500)

■ Testostérone

– **Principe.** La testostérone est l'hormone sexuelle masculine. Son dosage est particulièrement intéressant dans les hypogonadismes de l'homme et dans les virilismes chez la femme.

– **Technique.** Le dosage se fait sur 10 ou 20 ml de plasma (sang prélevé sur héparine immédiatement centrifugé et congelé).

– **Variations pathologiques.** Les taux de testostérone plasmatique varient dans le même sens.

– **Chez l'homme.** Le taux de testostérone est bas dans tous les hypogonadismes qu'ils soient d'origine hypophysaire ou testiculaire (s'accompagnant alors de FSH/LH élevées).

Il est souvent utile de faire une épreuve de stimulation par les gonadotrophines chorioniques : le taux de testostérone reste bas.

– **Chez la femme.** Certains hirsutismes ou virilismes s'accompagnent d'une élévation de la testostérone plasmatique.

– **D'origine ovarienne** (tumeurs malignes, arrhénoblastomes, par exemple).

– **D'origine surrénale** (tumeurs ou hyperplasie).

Tableau LX – Testostérone plasmatique.

	Homme	Femme
Concentration plasmatique (ng/ml)	5 à 10	0,02 à 0,8
Clairance métabolique		1 000/24 h
Taux de production (sécrétion/24 h)	≈ 7 mg/24 h	3 mg/24 h

■ **Delta-4-androstènedione.** La delta 4 androstènedione est un androgène d'activité moindre que la dihydrotestostérone et la testostérone, il peut être transformé en testostérone (ce qui lui confère son activité) au niveau des tissus périphériques.

– *Origine* : 50 % proviennent des surrénales, 50 % des testicules ou de l'ovaire.

La Δ_4 androstènedione circule libre ; sa clairance métabolique est stable ($2\,300\text{ l/m}^2$) ; le taux circulant $42 \pm 220\text{ ng/dl}$ chez la femme – 120 ng/dl chez l'homme reflète la production.

Technique du dosage plasmatique par radio-immunologie après chromatographie.

■ **Déhydroépiandrostérone et son sulfate.** La déhydroépiandrostérone (DHEA) est le moins actif des androgènes habituellement dosés. Il doit être transformé en testostérone au niveau des tissus cibles pour être actif. Le DHEA a une origine essentiellement surrénalienne ; chez l'homme 30 % est d'origine testiculaire et 10 à 25 % chez la femme. Le sulfate de déhydroépiandrostérone (SDHEA) est d'origine surrénalienne ; il provient aussi par sulfatation périphérique de la DHEA.

Tous deux sont des précurseurs importants des 17-cétostéroïdes urinaires.

La clairance métabolique de la DHA est identique chez l'homme et la femme $1\,900\text{ l/24 h}$. Sa demi-vie est très courte. La S-DHEA a une demi-vie plus longue de plusieurs heures.

La DHA est dosée après séparation chromatographique par radio-immunologie au moyen d'un anti-corps spécifique. Taux normal environ 600 ng/100 ml . Dosage de peu d'intérêt clinique.

Le sulfate de DHA est dosé directement dans le plasma sans extraction. Taux normal $90\text{ }\mu\text{g/100 ml}$.

ANTICORPS ANTITHYROIDIENS

(Dosage des)

■ *Principe* :

– Les anticorps circulants sont déterminés en faisant agir une solution d'antigènes sur le sérum du sujet.

– Les anticorps tissulaires sont déterminés en faisant agir une solution d'antigènes sur un fragment de corps thyroïde.

■ *Technique.* On a individualisé :

– Les anticorps antithyroglobuline, décelables par les techniques de précipitation en gélose, d'hémagglutination passive, d'immunofluorescence indirecte.

– Les anticorps antimitocondries.

– Les anticorps antimicrosomaux décelables par réaction de fixation du complément.

■ **Résultats.** Les anticorps antithyroïdiens se rencontrent à un titre significativement élevé pour les anticorps antithyroglobuline (à partir de $1/2500$), pour les anticorps antimicrosomaux (à partir de $1/50$) dans la thyroïdite chronique de Hashimoto. Ils s'observent parfois dans le myxoédème commun primitif de l'adulte, ou dans la maladie de Basedow. Dans le cancer du corps thyroïde, ou après chirurgie thyroïdienne on les observe parfois à des taux moindres.

– Les anticorps antithyroïdiens peuvent être associés à des anticorps antigastriques, antisurrénaux, antipancréas, antiparathyroïdiens etc.

CARTOGRAPHIE THYROÏDIENNE

■ **Principe.** La cartographie fait partie de l'exploration fonctionnelle thyroïdienne dans la mesure où elle réalise une authentique carte fonctionnelle du corps thyroïde.

■ **Technique.** Le rayonnement gamma d' ^{131}I présent dans le corps thyroïde est focalisé par un collimateur et anime un système d'enregistrement comportant un stylet inscripteur (Scanner) ou impressionne une plaque photographique (gamma-caméra).

On peut faire la cartographie :

– soit avec l' ^{131}I couplée alors avec l'étude de la courbe de fixation,

– soit avec le technetium 99 dont la période courte (6 h), l'absence d'émission β permettent d'utiliser des activités élevées. De plus, elle peut être réalisée dans l'heure qui suit l'injection I.V. de technetium.

■ **Les résultats normaux.** La scintigraphie fournit une image plane, de face, en grandeur réelle du corps thyroïde, permettant d'en préciser la forme, les dimensions, la topographie, le volume.

■ **Les principales variations pathologiques :**

– La répartition de l'iode radioactif permet de préciser le caractère homogène ou hétérogène d'un goitre, de caractériser la nature hypofixante ou hyperfixante d'un nodule.

– Un nodule hypofixant isolé peut être un kyste, un nodule colloïde bénin, mais surtout un cancer : 15 % environ des nodules hypofixants pleins sont des cancers thyroïdiens suivant les statistiques.

– Un nodule hyperfixant est en règle un adénome toxique effaçant le reste du parenchyme, qui réapparaît après stimulation par la TSH (test de Querido).

– La scintigraphie a l'avantage de permettre la découverte de métastases thyroïdiennes cliniquement inapparentes (s'il s'agit de métastases fonctionnelles fixantes), à la condition d'un balayage de tout le corps et de l'administration d'une dose d' ^{131}I suffisante. Cette mise en évidence n'est possible qu'après thyroïdectomie totale.

– La scintigraphie permet encore d'apprécier le degré de la thyroïdectomie totale, selon la disparition ou non de toute fixation dans l'aire thyroïdienne, la survie de métastases (bien que celles-ci ne soient pas toujours fixantes).

– La scintigraphie est donc indispensable dans les goîtres nodulaires, car elle permet, dans cette dernière éventualité tout particulièrement, de préciser s'ils sont fixants ou non, distinction fondamentale dont les conséquences thérapeutiques sont capitales.

CATÉCHOLAMINES ET MÉTABOLITES

1° Dosage des catécholamines urinaires

Les urines de 24 h doivent être recueillies dès le début en milieu acide en plaçant 10 ml d'acide chlorhydrique pur au fond du bocal.

Pour éviter toute cause d'erreur, il faut interrompre pendant au moins deux jours avant le prélèvement la prise de médicaments tels que :

– dérivés de l'adrénaline, de la noradrénaline et de la dopamine (*Aldomet, Laropoda, Isuprel, Lévodop...*),

Tableau LXI – Valeurs normales des métabolites des catécholamines urinaires.

(d'après C. Bohuon Institut Gustave Roussy).

		Valeurs normales	
		Enfants	Adultes
Volume des 24 h			
Créatinine	mmol/l		
Acide vanylmandélique (VMA)	$\mu\text{mol}/24 \text{ h}$	5-15	10-25
	$\mu\text{mol}/\text{mmol Créatinine}$	3-11	2-6
Acide homovanillique (HVA)	$\mu\text{mol}/24 \text{ h}$	11-38	11-44
	$\mu\text{mol}/\text{mmol Créatinine}$	7-26	2-10
Noradrénaline + Adrénaline	$\text{nmol}/24 \text{ h}$	29-145	60-290
	$\text{nmol}/\text{mmol Créatinine}$	20-100	13-66
Dopamine	$\text{nmol}/24 \text{ h}$	130-780	650-1650
	$\text{nmol}/\text{mmol Créatinine}$	90-530	150-370

- tétracyclines (terramycine, auréomycine, tétracyclines)
- phénothiazines (*Largactil*, *Nozinan*, *Phénergan...*),
- antihypertenseurs, (*Lasilix*, *Aldactone*).

d'aliments : café, thé, banane, vanille.

■ Résultats

- Valeur normale dosée par fluorimétrie $\leq 100 \mu\text{g}/24 \text{ h}$, rapportée au taux de créatinine pour s'assurer que la totalité des urines a bien été recueillie.

- Les valeurs anormales comme on observe dans les phéochromocytomes dépassent très largement $100 \mu\text{g}$ et peuvent atteindre et dépasser $1 \text{ mg}/24 \text{ h}$.

2° Dosage de l'acide vanylmandélique

■ Principe et technique.

L'acide vanylmandélique (VMA) représentant 60 à 80 % des catécholamines initiales, son dosage est utilisé dans le diagnostic de phéochromocytome.

Il est dosé par méthode colorimétrique.

■ **Résultats.** Le taux d'élimination urinaire normal est de $4,5 \text{ mg} \pm 1,5 \text{ mg}/24 \text{ h}$. Supérieur à 9 mg , il doit faire suspecter un phéochromocytome à condition de supprimer les substances alimentaires dérivées de la vanilline. Mais certains phéochromocytomes n'entraînent pas d'élévation constante de VMA.

3° Dosage des dérivés méthoxylés

Le dosage des dérivés méthoxylés (normétadrénaline et métadrénaline) est une méthode plus fiable que le dosage de VMA.

La valeur normale est inférieure à $1 \text{ mg}/24 \text{ h}$, ce qui permet d'éliminer un phéochromocytome (R. Mornex).

Une valeur élevée supérieure à $2 \text{ mg}/24 \text{ h}$ est en faveur d'un phéochromocytome.

N.B. La prise d'acébutolol (*Sectral*®) interfère avec ce dosage dont elle majore le résultat. Il est nécessaire d'interrompre la prise de ce médicament pendant une semaine avant de recueillir les urines.

CÉTONIQUES (ACIDES)

■ **Principe.** Les « corps cétoniques » sont en fait deux acides cétoniques : l'acide acétyl-acétique et l'acide β -hydroxybutyrique.

■ Techniques et résultats :

a) Dans les urines.

- **Réactifs du commerce.** Les deux méthodes classiques réactions de Legal et de Gerhardt ont fait place à l'utilisation de poudres ou de comprimés réactifs : *Acétest* (Ames) ou *Clinoréactif* (Clin-Comar). Ils contiennent du glyco-colle, du nitroprussiate de sodium, du phosphate de sodium, du lactose. Ils décèlent l'acide acéto-acétique.

- **Technique.** On verse quelques gouttes d'urines sur la poudre ou sur le comprimé. Au bout d'un temps déterminé selon le réactif (30 secondes en moyenne), on apprécie la coloration produite.

- **Résultats.** Lorsque la réaction est positive, il se développe une coloration violette que l'on compare à une échelle colorimétrique et que l'on chiffre O, +, ++, +++.

- **Causes d'erreur.** Elle sont essentiellement dues à des comprimés altérés par mauvaise conservation, ou au non-respect du temps de lecture.

b) Dans le sang.

La recherche de la cétonémie a un intérêt surtout théorique. Toutefois, il peut être important d'apprécier le degré de cétonémie au cours de l'acidocétose diabétique.

Dans ce cas, on emploie les comprimés d'*Acétest* sur lequel on verse I à II gouttes de plasma centrifugé (dilué ou non).

Tableau LXII - Concentration d'acides cétoniques en mg/l de plasma.

Normal	0 à 50
Jeune	50 à 250
Diabète équilibré	10 à 50
Diabète décompensé	50 à 500
Coma acidocétosique	500 à 3000
Acidose rénale	0 à 600

La coloration produite s'apprécie comme pour l'urine.

■ **Valeur sémiologique :**

– Dans tous les cas, la présence d'acides cétoniques traduit une lipolyse par impossibilité pour la cellule d'utiliser les glucides ;

– Soit par défaut de pénétration cellulaire et d'utilisation comme dans le diabète *insulinoprive*.

– Soit par carence d'apport comme dans le jeûne ou certaines hypoglycémies.

– Dans le diabète sucré :

– La présence d'acides cétoniques et de glucose à la fois témoigne d'une carence insulinique importante, d'autant plus que la réaction est plus fortement positive.

(Au cours du traitement de l'acidocétose diabétique, les acides cétoniques disparaissent avant la glycosurie).

– La présence d'acides cétoniques *sans glycosurie* doit faire craindre une hypoglycémie.

– Au cours du jeûne, les corps cétoniques sont le témoin du jeûne, mais leur quantité est toujours beaucoup moins importante que dans le diabète *insulinoprive* décompensé.

CÉTOSTÉROÏDES

V. Corticostéroïdes (p. 500).

CHOLESTÉROL

Composé lipidique contenant un noyau polycyclique dérivé du phénanthrène. Le cholestérol est le représentant le plus important du groupe des stérols.

■ **Origine du cholestérol circulant**

- alimentaire 10 à 35 %,
- synthèse, il est synthétisé dans toutes les cellules vivantes (1 g/24 h), mais le cholestérol circulant est d'origine hépatique.

– Transport principalement dans deux types de particules :

- LDL β lipoprotéines,
- HDL α lipoprotéines,

sous forme libre et estérifié.

– **Taux circulant**

– variable avec l'âge : inférieur à 2 g/l (5 mmol/l) avant 20 ans, il s'élève avec l'âge pour se stabiliser vers 50 ans chez l'homme autour de 2,5 g/l (5,7 mmol/l), alors qu'il continue à augmenter chez la femme.

– variable avec le sexe il est un peu plus bas chez la femme en période d'activité génitale,

– variable avec le type d'alimentation et le niveau calorique global.

– **Devenir**

– captation tissulaire,

– catabolisme hépatique avec oxydation en acide biliaire.

■ **Dosage**

Des réactions colorimétriques permettent le dosage du cholestérol total. Le cholestérol libre est déterminé après précipitation à la digitonine. Le cholestérol estérifié correspond à la différence entre cholestérol total et libre.

■ **Causes d'hypercholestérolémie**

– **Secondaires**

– maladies hépatiques surtout cholestases,

– maladies rénales surtout syndrome néphrotique,

– maladies métaboliques, obésité, diabète (en déséquilibre glycémique),

– maladies endocriniennes, myxoedème surtout, mais aussi Cushing spontanément et sous l'effet de l'OP'DDD anticortisolique de synthèse,

– traitement œstroprogestatif et grossesse.

– **Primaires**

1) Hypercholestérolémies isolées

– xanthomatose tendineuse hypercholestérolémique familiale,

– formes cutanéotendineuses des xanthomatoses hypercholestérolémiques familiales,

– hypercholestérolémie pure essentielle.

2) Hyperlipidémies mixtes.

CLOMIFÈNE (Test au)

■ **Principe :** Le clomifène agit comme un anti-œstrogène. Il se fixe au récepteur

cytoplasmique, ce complexe est transféré au noyau où il est peu actif. Au niveau hypothalamo-hypophysaire il y a alors levée du rétrocontrôle négatif exercé par l'oestradiol.

■ **Technique** : Prise du 1^{er} au 5^e jour du cycle de 2 comprimés à 50 mg de clomifène :

- étude de la courbe ménothermique,
- dosage de l'oestradiol, de FSH et LH plasmatiques, avant, au 5^e, 10^e, 15^e jour après la prise de clomifène.

■ **Résultats** :

- apparition de règles au 28^e jour du cycle avec au 14^e jour décalage thermique signant l'ovulation.

Sur le plan biologique élévation de FSH-LH et de l'oestradiolémie en première partie du cycle et de la progestéronémie en seconde partie du cycle.

- apparition de règles au 28^e jour du cycle mais sans décalage thermique en 2^e partie du cycle.
- absence de réponse clinique (ni règles ni décalage thermique) ni biologique.

Ce test peut être utilisé en couplant l'étude clinique (décalage thermique et règles) et biologique ou en étudiant la réponse clinique seule.

Il permet l'étude de la réactivité hypothalamo-hypophyso-ovarienne dans son ensemble.

CONN (Régime de)

■ **Principe**. Le régime de Conn est un régime hypocalorique (1 200 calories) et hypoglucidique qui est prescrit pour faire le diagnostic étiologique des hypoglycémies.

■ **Technique**. Le régime doit être suivi pendant trois jours. Il comporte par 24 heures 1 200 calories réparties ainsi :

- Glucides : 50 g soit 200 calories,
- Protides : 50 g soit 200 calories,
- Lipides : 88 g soit 792 calories.

■ **Résultats. Valeur sémiologique** :

- Normalement, et dans les hypoglycémies fonctionnelles, (réactives ou post-stimulatives) un tel régime met au

repos la sécrétion insulinaire (absence de stimulus alimentaire glucidique et protidique). Il ne se produit aucun incident.

- **Anormalement**, lorsque dans l'organisme existe un tissu insulino-sécrétant (tumeur pancréatique langerhansienne) ou lorsque l'apport glucosé hépatique est insuffisant (glycogénose), il se produit une hypoglycémie marquée $\leq 0,50$ g/l. Cette hypoglycémie peut être importante, prolongée, s'accompagnant d'accidents neurologiques, imposant alors l'interruption immédiate de l'épreuve. C'est pourquoi la surveillance étroite (clinique et biologique) des patients soumis au régime de Conn est de rigueur.

- **Valeur**. Une hypoglycémie à jeun largement inférieure à 0,50 signe pratiquement la nature organique d'une hypoglycémie (l'absence de cette manifestation ne peut, à l'inverse, permettre de l'éliminer).

Certains auteurs ont proposé de « sensibiliser » le régime de Conn en prescrivant un régime encore plus pauvre en calories (1 000 ou 800) et en hydrates de carbone, soit en prescrivant un exercice musculaire.

CORTICOSTÉROÏDES (Dosages statiques des)

Les corticostéroïdes sécrétés à l'état libre par la corticosurrénale circulent dans le courant sanguin liés à une protéine porteuse, la « corticoïd binding globulin ». Au niveau du foie, ils sont réduits sous forme de dérivés tétrahydrogénés, puis en partie hexadéhydrogénés, et sont alors conjugués presque essentiellement à l'acide glycuronique. Ils sont éliminés sous cette forme dans l'urine à 90 %. 10 % sont excrétés à l'état libre, natif, parfois liés à des phosphates.

Ils reflètent la sécrétion hormonale de la corticosurrénale.

1^o Dosages urinaires

a) Glucocorticostéroïdes

Les principaux corticostéroïdes dosés dans les urines constituent deux groupes.

■ **Les 17-21 dihydroxy-20-oxostéroïdes :**

Les 17-OH-corticoïdes dosés habituellement :

– *Principe et technique.* Ils sont caractérisés par la méthode de Porter et Silber qui leur est spécifique. Ils comprennent :

- le cortisol ou composé F ;
- son métabolite, le tétrahydrocortisol ou tétra F ;
- la cortisone ou composé E ;
- son métabolite, la tétrahydrocortisone ou tétra E ;
- la désoxycortisol ou composé S et son dérivé la tétrahydro S (11-désoxycorticostéroïde) à l'état de traces chez le sujet normal.

– *Résultat.* Les valeurs normales sont les suivantes :

- Chez l'homme : 4 à 7 mg/24 h ;
- Chez la femme : 3 à 5 mg/24 h ;
- Chez l'enfant, à la naissance le taux est inférieur à 1 mg/24 h. Il augmente jusqu'à la seconde année. Il atteint 1 à 3 mg jusqu'à la puberté.

N.B. La prise de méprobamate abaisse le taux des 17-hydroxycorticostéroïdes urinaires probablement par interférence chi-

mique avec le dosage, sans modifier le fonctionnement surrénal.

Le dosage spécifique du cortisol libre urinaire (voir p. 506).

Le rapport corticostéroïdes libres urinaires (cortisone + cortisol) **sur corticostéroïdes totaux** (composés libres + métabolites conjugués) est égal à 5 à 10 %. Ce rapport est augmenté dans certaines formes de syndrome de Cushing.

L'isolement et le dosage du désoxycortisol (composé S) et du tétrahydrodérivé (THS) sont facilement réalisables :

– *Principe et technique.* Extraction spécifique par le tétrachlorure de carbone suivie de la réaction de Porter et Silber ou une séparation chromatographique.

– *Résultats.* Il peut être augmenté dans plusieurs cas :

– Physiologiquement : après administration de métopirone qui bloque la 11-hydroxylation.

– En pathologie :

- . hypercorticisme androgénique des surrénales (HCS) par déficit en 11-hydroxylase ;
- . tumeurs de la C.S. en règle malignes ;
- . hypercorticisme paranéoplasique.

Tableau LXIII – Tableau des principaux corticostéroïdes et de leur métabolites dans les urines.

Corticostéroïdes libres non conjugués	Métabolites conjugués	
	<i>Tétrahydrodérivés</i>	<i>Hexahydrodérivés</i>
Cortisol F 40-80 µg Cortisone E 5-40 µg	THF 0,5-2 mg allo THF 0,2-0,5 mg THE 1-4 mg	Cortone 30 % des Cortolone cortico- stéroïdes totaux
Corticostérone B 11-désoxycorticostérone A 11-désoxycorticol S Désoxycorticostérone D_{20} } < 5 µg	THB allo THB 500 µg THA traces THS < 500µg Traces	
Corticostéroïdes totaux	12 mg (hommes) 8 mg (femmes)	
Corticostéroïdes (Porter et Silber)	4-7 mg (hommes) 3-5 mg (femmes)	

■ **Les 17-désoxy-21-hydrocorticostéroïdes** (corticostérone et tétrahydrocorticostérone) :

– *Principe et technique.* Ils ne donnent pas la réaction de Porter et Silber. Ils sont isolés par chromatographie et donnent la réaction de Porter et Silber après adjonction d'acétate de cuivre qui les transforme en dérivés 17-hydroxylés.

– *Résultats.* Leur augmentation peut être importante au cours de certains corticosurrénalomes ou dans l'hypercorticisme paranéoplasique, ainsi que dans les très rares cas de déficit en 17-hydroxylase.

b) Minéralocorticoïdes

Le composé le plus puissant est l'aldostérone, éliminée dans les urines principalement sous forme de son métabolite tétrahydrogéné, la tétrahydro-aldostérone.

■ **L'aldostérone :**

– *Principe et technique.* Il nécessite l'extraction à partir de grande quantité d'urines, des purifications et une double chromatographie sur papier.

– *Résultat.* L'estimation générale est semi-quantitative, les taux normaux étant de 4 à 10 µg/24 h.

■ **La tétrahydro-aldostérone :**

– *Principe et technique.* Plus aisé que le précédent, l'emploi d'isotope radioactif permet d'apprécier les pertes dues à la manipulation et confère au dosage une bonne précision.

– *Résultat.* L'élimination normale de la tétrahydro-aldostérone est de 30 à 60 µg/24 h.

Deux faits sont importants :

– importance du régime suivi – normalement salé (5 à 6 g de sel par jour pendant 10 jours) ;

– importance du contrôle du résultat, s'il est pathologique, par des recueils d'urines répétés en s'assurant que le sujet ne prend pas de médicament (laxatifs en particulier).

■ **La désoxycorticostérone (DOC) :**

– *But.* Il permet le diagnostic de certains déficits enzymatiques (11-hydroxylase).

– *Résultat.* Chez le sujet normal, la DOC est indosable dans les urines et la tétra-doc ne dépasse pas 20 µg/24 h.

c) Androgènes

A l'état physiologique, la surrénale sécrète deux tiers des androgènes chez l'homme et la quasi totalité chez la femme.

Les androgènes surrénaliens sont peu actifs physiologiquement. Ils apparaissent dans les urines sous forme de composés glucoro et sulfo-conjugués.

Ils constituent trois groupes :

- déhydroépiandrostérone ou DHA ;
- 17-cétostéroïdes oxygénés en 11, d'origine spécifiquement surrénalienne ;
- androstérone et étiocolanolone, métabolite réduit de la DHA, d'origine surrénalienne mais également gonadique en tant que métabolite de la testostérone et de la $\Delta 4$ -androstènedione.

■ **Les 17-cétostéroïdes totaux.**

– *Principe et technique.* Hydrolyse puis dosage par la réaction de Zimmermann.

– *Résultat.* Le taux normal de ces composés est de :

- 12 à 18 mg chez l'homme adulte,
- 6 à 12 mg chez la femme adulte.

Chez l'enfant impubère, le taux est inférieur à 6 mg/24 h. Quant au nouveau-né, son excrétion n'excède pas 1 mg. N.B. La prise de méprobamate abaisse le taux des 17-cétostéroïdes urinaires probablement par interférence chimique avec le dosage, sans modifier le fonctionnement surrénal.

■ **La DHA (Déhydroépiandrostérone) :**

– *Principe et technique.* Dosage chimique après hydrolyse.

– *Résultat.* Le taux normal de DHA est de 1 à 3 mg chez l'homme et de 0,5 à 1 mg chez la femme.

L'augmentation du taux de DHA et du rapport DHA/17-C.S. traduit un hyperfonctionnement surrénalien, depuis l'hypercorticisme surrénalien fonctionnel ou le simple virilisme pileux jusqu'au cortico-surrénalome, où le taux de DHA peut atteindre 75 % des 17-cétostéroïdes totaux.

Tableau LXIV.

	Homme		Femme	
	(mg/24 h)	(%)	(mg/24 h)	(%)
DHA	3	24	1,2	14
Androstérone	4	31	2	25
Étiocholanolone	3,3	26	2,7	34
11-OH-androstérone	0,7	6	0,5	6
11-OH-étiocholanolone	0,5	4	0,5	6
11-céto-androstérone	0,4	3	0,3	5
11-céto-étiocholanolone	0,8	6	0,7	10
	12 à 18 mg/24 h		6 à 12 mg/24 h	

■ Le fractionnement des 17-cétostéroïdes :

– *Principe et technique.* Isolement et estimation des 17-cétostéroïdes par chromatographie en couche mince après hydrolyse et extraction convenable des sulfo- et glycuco-conjugués ou par chromatographie en phase gazeuse.

– *Résultat.* Les valeurs normales sont indiquées dans le tableau LXIV.

2° Dosages plasmatiques

■ **Le cortisol** est le principal corticoïde circulant.

Il existe pour 50 % sous forme libre, non conjugué, mais lié à la protéine porteuse (CBG) ou transcortine, 5 % du cortisol ne sont pas liés aux protéines et seraient la forme biologiquement active.

Les autres corticoïdes circulants sont présents à l'état de traces : cortisone, corticostérone, 11-désoxycortisol.

– *Principe.* Actuellement, seules les techniques fluorométriques et par compétition sont employées. Méthodes très sensibles, elles exigent une quantité peu importante de sang et sont reproductibles à condition de se méfier de composés pouvant interférer dans la réaction colorimétrique.

– *Technique :*

– Prélèvement effectué à jeun à 8 h du matin.

– 10 à 12 ml de sang recueilli sur EDTA (1 mg/ml de sang) de préférence à l'héparine parfois fluorescente.

– Séparation rapide du plasma et des globules par centrifugation. Conservation du plasma au froid (4 °C) jusqu'à la réalisation du dosage.

– *Résultat.* Les valeurs normales sont de $20 \pm 5 \mu\text{g}$ pour 100 ml de plasma à 8 h du matin.

Il est important de noter qu'il existe un rythme circadien du cortisol.

En pathologie :

– dans la maladie de Cushing, le cortisol de base est élevé et le rythme circadien a disparu (prélèvements effectués toutes les 6 heures au cours du nyctémère) ;

– en cas d'insuffisance surrénale, le cortisol plasmatique est bas.

Le taux de production :

– *But.* C'est le moyen le plus direct et le plus incontestable pour juger de la qualité de la sécrétion surrénale.

– *Principe.* Le métabolite déterminé doit être un unique métabolite et ne pas recirculer dans le plasma.

Le traceur radioactif doit avoir une bonne activité spécifique et un degré de pureté supérieur à 90 %, vérifié par chromatographie.

– *Technique.* La mesure la plus utilisée est la mesure du taux de production du cortisol, parce que le tétrahydrocortisol trouvé dans les urines est dérivé exclusivement du cortisol.

– *Résultat.* La valeur normale est de 14 à 20 mg/24 h, un peu plus élevée chez l'homme que chez la femme.

Ce taux est augmenté dans les hypercorticismes et les obésités, très diminué dans les insuffisances surrénales primaires ou secondaires.

■ **Précurseurs**

– Le 11-désoxycortisol (composé S) : son dosage par radio-immunologie est utilisé lors du test à la métopirone et lors de la recherche d'un déficit surrénalien en 11-hydroxylase à l'origine d'une hyperandrogénie. Taux normal de base < 0,7 µg/100 ml. Son taux est augmenté spontanément dans les pseudohermaphrodismes féminins, ou après stimulation par le Synacthène immédiat dans les formes à révélation tardive.

– La 17-hydroxyprogesterone : son dosage de base et sous stimulation par le Synacthène immédiat sert à la détection des hyperandrogénies par déficit en 21-hydroxylase, taux normal de base < 3 ng/ml ; après Synacthène immédiat < 5 ng/ml (conversion en nmol/l $\times$ 3).

CORTISOL V. Corticostéroïdes (p. 502).

CORTISOL LIBRE URINAIRE

Le cortisol ou Composé F est traditionnellement dosé dans les urines par la réaction de Porter et Silber, caractérisant le groupe des 17 OH-corticoïdes. Ce groupe, qui comprend outre le cortisol, la cortisone, le désoxycortisol et leurs métabolites urinaires, est peu spécifique.

Le dosage du cortisol libre urinaire (F.L.U.) est spécifique. Le taux normal d'élimination est de 25 à 90 µg/24 h. Il est élevé dans le syndrome de Cushing où il dépasse 200 µg/24 h et peut atteindre 2 000 µg/24 h.

DÉHYDROÉPIANDROSTÉRONÉ (DHA) V. Corticostéroïdes (p. 502).

EAU (Test de surcharge en) (Épreuve de Robinson-Power-Kepler modifiée)

■ **Principe.** Exploration des possibilités d'élimination hydrique dans l'insuffisance surrénale et le syndrome de Schwartz-Bartter.

L'insuffisant surrénal est incapable d'éliminer une surcharge hydrique. Les urines resteront rares et concentrées du fait de l'opsiurie et de la répartition anormale de l'eau dues au manque en glucocorticoïdes.

■ **Technique.** Le malade, qui a eu liberté de boisson depuis la veille, vide sa vessie à 8 h du matin (les urines sont jetées).

Il absorbe alors de l'eau pure :

- soit une dose standard de 600 ml ;
- soit une dose de 20 (ou 15 ml) par kg de poids (chez l'obèse surtout).

On recueille alors les urines toutes les demi-heures, pendant quatre heures, dans des bocal séparés et numérotés.

On note alors l'horaire, le volume, la densité avec un densimètre, ou mieux car plus précise, on mesure l'osmolarité urinaire.

■ **Résultats :**

– **Normalement :** élimination totale, dilution urinaire.

– La quantité d'eau éliminée en quatre heures de 8 h à 12 h est au moins égale à la quantité absorbée, et le plus souvent supérieure (diurèse provoquée).

– La densité urinaire s'abaisse régulièrement et est inférieure à 1 004 dans au moins un des échantillons (en général 2 heures à 2 heures 30 après la surcharge).

(L'osmolarité urinaire s'abaisse au-dessous de 200 mOsm dans le même échantillon, c'est-à-dire largement au-dessous de l'osmolarité plasmatique.)

– **Anormalement :**

1) *Dans l'insuffisance surrénale*, il existe à la fois :

- Une opsiurie, c'est-à-dire un retard à l'élimination de l'eau ; la surcharge hydrique n'est pas éliminée en quatre heures.

- Une *isosthénurie*; les différents échantillons d'urine restent concentrés : $d > 1010$; osmolarité supérieure à celle du plasma : la clairance de l'eau libre est négative (voir *Eau libre, clairance de l'*).

Ce test est d'une grande fidélité, car il n'y a pas d'insuffisance surrénale sans perturbation du test de surcharge hydrique.

2) Dans le syndrome de Schwartz-Bartter, l'élimination de l'eau est insuffisante et s'accompagne d'une hémodilution. Des troubles psychiques dus à une hyperhydratation peuvent apparaître.

3) *Causes d'erreur*. Ces causes doivent être connues car elles peuvent perturber le test. Ce sont les maladies qui s'accompagnent d'anomalies de la répartition ou de l'élimination de l'eau :

- œdèmes quelle qu'en soit la cause,
- insuffisance cardiaque,
- cirrhose du foie,
- insuffisance rénale chronique.

L'obésité peut aussi rendre l'interprétation du test difficile. (Il faut le faire avec 20 ml d'eau par kg de poids.)

EAU LIBRE (Clairance de l')

■ **Principe**. Test d'exploration de l'axe neuro-hypophyso-rénal.

La clairance de l'eau libre (CH_2O) exprime la quantité d'eau non liée aux osmolites (Na^+ , K^+ , etc.) que le rein réabsorbe ou élimine par minute.

Les mouvements de l'eau « libre » dépendent donc de deux facteurs : l'état du néphron et l'hormone antidiurétique (qui sont ainsi explorés).

Comme toute clairance, la CH_2O se mesure en ml/mn.

L'eau « libre » étant indépendante des mouvements des osmolites (cations + anions), on fait abstraction de ceux-ci : $CH_2O = V - C^{osm}$

CH_2O = clairance de l'eau libre,

V = débit urinaire en ml/mn,

C^{osm} = clairance des osmolites.

Comme : $C^{osm} = \frac{U^{osm}}{P^{osm}} \times V$

où U^{osm} = osmolarité urinaire,
 P^{osm} = osmolalité plasmatique;
 on peut dire que :

$$CH_2O = V \left(1 - \frac{U^{osm}}{P^{osm}} \right)$$

On voit ainsi qu'il existe trois possibilités :

- *Diurèse* : les urines sont très diluées ($U^{osm} < P^{osm}$). La CH_2O , est donc positive. Le rein élimine de l'eau.

- *Antidiurèse* : les urines sont très concentrées ($U^{osm} > P^{osm}$). Le rein réabsorbe de l'eau. L'activité antidiurétique est intense et efficace. La CH_2O est donc négative.

- *Équilibre* : Les urines sont iso-osmotiques au plasma ($U^{osm} = P^{osm}$). La CH_2O est nulle.

- **Au total**, la CH_2O exprime à un moment donné les possibilités du rein, sous contrôle de l'hormone antidiurétique, de réabsorber ou d'éliminer de l'eau pure.

■ **Technique**. La mesure de la CH_2O nécessite obligatoirement un osmomètre, qui permet de mesurer au même moment les osmolalités urinaires et plasmatiques.

Il faut également connaître le débit/minutés des urines.

En pratique, la mesure de CH_2O peut se faire sur une ou plusieurs heures.

Au début de l'épreuve :

- on fait uriner le malade et l'on jette les urines.

- on recueille un échantillon de plasma sur héparine sèche pour mesure de l'osmolarité.

Pendant l'épreuve :

- On recueille les échantillons d'urines sur un horaire donné (8 h à 9 h, 9 h à 10 h, ect. ou 8 h à 16 h, 16 h à 24 h, 24 h à 8 h).

On note le volume, ce qui permet de calculer le débit/minute.

On mesure l'osmolarité dans chaque échantillon.

- On recueille des échantillons de plasma au début de chaque tranche horaire.

■ Applications particulières :

- Dans le diabète insipide. L'étude de

la CH_2O se fait au mieux sur 24 heures divisées en trois tranches :

- 8 h : vider la vessie - osmolalité plasmatique ;
 - 16 h : recueil des urines - osmolalité plasmatique - osmolarité urinaire ;
 - 24 h : recueil des urines - osmolalité plasmatique - osmolarité urinaire ;
 - 8 h : recueil des urines - osmolalité plasmatique - osmolarité urinaire.
- **Résultats :** la CH_2O est largement positive en toutes occasions, atteignant 2 à 4 ml/mn. Elle peut diminuer, voire se négativer sous traitement.

- **Dans les insuffisances surrénales :**
- *L'étude de la CH_2O* se fait sur quatre heures au total, après surcharge hydrique (voir *Eau, Test à l'*).

- **Résultats :** la CH_2O reste constamment négative, mais il s'agit là non d'une hypersécrétion d'ADH mais d'une impossibilité pour le rein de diluer les urines (manque en glucocorticoïdes).

- **Dans le syndrome de Schwartz-Bartter** (hypersécrétion d'ADH). La CH_2O reste constamment négative avec une osmolalité plasmatique basse.

- **Dans les insuffisances rénales chroniques.** La CH_2O reste souvent positive, le néphron malade ne pouvant concentrer les urines.

FIXATION THYROIDIENNE DE L'IODE RADIOACTIF

■ **Principe.** L'administration d'un isotope de l'iode permet d'explorer le métabolisme iodé au niveau thyroïdien. En effet :

- L'isotope suit les destinées normales de l'iode : il est capté, concentré, oxydé et transformé en iode hormonal qui est libéré dans la circulation.

- Émettant un rayonnement γ , cet iode est détectable par un compteur à scintillation.

■ Technique :

- L'isotope utilisé est variable.
- Habituellement : ^{131}I de période 8 jours.
- Mais, également suivant les cas : ^{132}I (2, 3 heures), ^{124}I (4 jours) en particulier chez l'enfant et l' ^{123}I .

- **Le mode d'administration :** *per os*.

- **La dose administrée** varie de 20 à 60 μCi . Elle peut être réduite à moins de 5 μCi chez l'enfant.

■ **Causes d'erreurs.** Elles sont surtout dues à la saturation de la thyroïde par un produit iodé ou à une inhibition du système cellulaire de captage de l'iode.

- **Les produits iodés** risquent de fausser l'interprétation de cet examen. Aussi, faut-il respecter des délais parfois prolongés, après certains traitements ou examens radiologiques. Le délai peut être estimé ainsi :

- application de teinture d'iode : 8 jours,
- prise de triiodothyronine : 8 jours,
- prise de thyroxine ou d'extrait thyroïdien : 15 jours,
- prise de solution de Lugol : quelques semaines.

Pour les produits iodés, le délai est variable selon la quantité d'iode et la rapidité d'élimination. On peut distinguer trois groupes :

- **Les corps d'élimination rapide :** iodures minéraux, produits de contraste hydro-solubles à clairance rénale élevée (U.I.V., angiographie) : un mois.

- **Les composés organiques d'élimination lente et les produits de contraste pour cholangiographie orale :** de six semaines à trois mois.

Certains produits comme l'amiodarone (*Cordarone*) et le benziodarone (*Amplivix*) mettent plusieurs mois à s'éliminer.

- **Les huiles iodées** (*Lipiodol*) utilisées soit en injections intramusculaires (décelées sur un cliché du bassin de face si elles sont anciennes et oubliées), soit comme produits de contraste (myélographie, lymphographie), ont une résorption si lente que la surcharge iodée est pratiquement définitive.

- **Les inhibiteurs de la fonction thyroïdienne :** une chimiothérapie antithyroïdienne doit être interrompue au moins un mois ; seul le *Néo-mercazole* permet de faire un examen quelques jours après son arrêt.

- **Certains aliments :** les fruits de mer, choux, rutabagas, peuvent pendant quelques jours gêner la fixation de l'iode.

■ Résultats.

La courbe de fixation (après administration de l'iode per os).

(On peut mesurer la décroissance de la radioactivité plasmatique, mais on mesure le plus souvent l'accumulation intrathyroïdienne de l'iode.)

Les mesures se font 2, 6, 24 et 48 heures après l'absorption du traceur, mais il existe des variations suivant les laboratoires.

- Normalement, il existe :
 - Une pente de fixation rapide :
 - . à la 2^e heure : 10 à 20 % ;
 - . à la 6^e heure : 20 à 30 % de l'iode est déjà fixé, mais cette valeur n'est qu'indicative ;
 - . à la 24^e heure : 40 à 50 %.
 - Un plateau correspondant à la sécrétion : l'iode reste dans la thyroïde plusieurs jours.
- Anormalement, on peut voir :
 - Une fixation élevée et précoce (par exemple 50 % à la 6^e heure et plus de 60 % à la 24^e heure), se voit dans les hyperplasies thyroïdiennes soit basedowiennes, soit des goîtres avides d'iode :
 - . Si l'élimination est rapide et importante, il s'agit bien d'une *hyperthyroïdie*. La pente dessine un « angle de fuite » avec l'horizontale.
 - . Si l'élimination est lente, dessinant un plateau, il s'agit d'un *goître « avide d'iode »* (par trouble de l'hormonogénèse par exemple).
 - Une fixation basse ou nulle :
 - . Il peut s'agir d'une hypothyroïdie, d'une thyroïde saturée en iode, d'une thyroïdite subaiguë, d'une thyroïdite factice.

FREINAGE SURRÉNAL (LENT) A LA DEXAMÉTHASONE (Épreuve de)

■ **Principe.** Exploration de la corticosurrénale destinée à mettre en évidence un éventuel hypercorticisme.

Cette épreuve consiste à freiner la sécrétion des stéroïdes surrénaliens en administrant un corticoïde de synthèse, la dexaméthasone, qui a la propriété de freiner la sécrétion hypophysaire d'ACTH

(donc par voie de conséquence la corticosurrénale).

■ Technique.

- 1^{er} jour : **recueil des urines** pour dosages « de base ». Le sujet vide sa vessie à 8 h du matin.

Les 24 heures suivantes, on recueille la totalité des urines pour les dosages de : 17-cétostéroïdes, 17-OH-corticoïdes, déhydroépiandrostérone, prégnandiol, prégnanetriol, oestrogènes, créatinine.

- Du 2^e au 7^e jour inclusivement (6 jours au total) : **freinage surrénal**. On administre au sujet 3 mg/jour de dexaméthasone (*Décadron* ou *Dectancyl*) soit, par jour, 6 comprimés à 0,5 mg à raison de 2 comprimés toutes les 8 heures (sans oublier la prise du soir à 0 h).

- Le 7^e jour : **recueil urinaire** pour dosages. Ce recueil est effectué dans les mêmes conditions que le premier jour. On y dose les mêmes produits.

■ Résultats. Valeur sémiologique :

- **Freinage positif.** C'est-à-dire que le taux des 17-cétostéroïdes s'effondre et que le taux des 17-OH-corticoïdes se situe au-dessous de 1 mg/24 h.

Cela signifie que la corticosurrénale est restée dépendante de sa régulation par l'A.C.T.H. hypophysaire.

Un tel résultat est obtenu :

- Lorsque les corticosurrénales sont normales.

- Lorsqu'il existe un hyperfonctionnement par bloc enzymatique (hyperplasie congénitale virilisante) déterminant une insuffisance en cortisol et donc une hyper-sécrétion d'A.C.T.H. La dexaméthasone constitue un test diagnostique et thérapeutique en effondrant les taux des 17-cétostéroïdes et du prégnanetriol urinaires.

- **Freinage négatif.** L'absence de diminution significative des stéroïdes urinaires après freinage à la dexaméthasone montre l'indépendance de la glande vis-à-vis de sa régulation haute. Il s'agit d'un hypercorticisme vrai (syndrome de Cushing, tumeur surrénale).

- Cas douteux : **un freinage incomplet** (entre 30 et 50 % des chiffres de base) ne permet pas de conclusion. Il doit être refait, au besoin avec des doses plus fortes

de dexaméthasone (8 mg/jour pendant 3 jours ; *freinage fort*-Liddle).

FREINAGE SURRÉNAL RAPIDE (Cortisol-freinage)

■ **Principe.** Exploration de la cortico-surrénale destinée à mettre en évidence un éventuel hypercorticisme (voir *Freinage surrénal lent*).

Les dosages s'effectuent sur le cortisol plasmatique et le test dure 24 heures, ce qui constitue son principal avantage.

■ **Technique.** Tout traitement étant arrêté depuis 24 heures :

- à 8 h, on prélève 10 ml de sang sur héparine en poudre pour un premier dosage du cortisol plasmatique (c'est le moment où le taux de cortisol est le plus élevé) ;
- le même jour, le sujet reçoit à minuit (moment où le freinage d'A.C.T.H. est le plus efficace) 1 mg de dexaméthasone *per os*, soit 2 comprimés à 0,5 mg/ ;
- un deuxième prélèvement pour dosage du cortisol plasmatique est fait le lendemain à 8 h du matin.

■ **Résultats. Valeur sémiologique :**

- **Normalement :** réponse positive. Le cortisol plasmatique qui, le premier jour, est de 16 à 20 μg p. 100 ml, s'abaisse d'au moins 50 % après dexaméthasone.

- **Anormalement :** réponse négative. Le cortisol plasmatique, déjà élevé le premier jour, ne baisse pas.

Ce type de réponse s'observe principale-

ment dans le syndrome de Cushing quelle que soit sa cause.

F.S.H. (Dosage de)

■ **Principe.** Le dosage spécifique de F.S.H. par méthode radio-immunologique est actuellement le seul employé en pratique.

■ **Échantillons :**

- Plasma hépariné : 2 ml centrifugés et congelés.

■ **Valeurs normales.** Elles se réfèrent au standard de la 2^e *International Reference Preparation* (2^e IRP) titrant 40 unités internationales par ampoule.

■ **Pathologie :**

- **Les insuffisances antéhypophysaires** s'accompagnent toujours d'un effondrement de la sécrétion de F.S.H. :

- qu'elles soient primitives,
- qu'elles soient secondaires à une tumeur, une nécrose de l'hypophyse (syndrome de Sheehan chez la femme), une hypophysectomie, une hémochromatose.

- **Les altérations gonadiques.** Toute altération gonadique après la puberté s'accompagne d'une nette élévation du taux de F.S.H.

- **Chez l'homme :**

- Castration.
- Destruction radiothérapique ou virale.
- Anomalies génétiques telles que le syndrome de Klinefelter XXY ou les mosaïques chromosomiques.

Tableau LXV.

		Femme	Homme
		Activité génitale	< 1,5 à 12
Dans le plasma (mUI/ml)	Phase folliculaire	2 à 20	
	Pic ovulatoire	17 à 60	
	Phase lutéinique	25 à 18	
		Ménopause	Déficits testiculaires
		> 50	+++

(A noter que les tumeurs testiculaires sécrètent des « prolans » ou hormones gonadotrophiques chorioniques qui peuvent donner des réactions croisées avec F.S.H.)

- *Chez la femme :*
 - Castration chirurgicale ou radiothérapique.
 - Ménopause.
 - Anomalies génétiques de l'ovaire telles que le syndrome de Turner XO. Dysgénésies gonadiques diverses.
- **Les actions médicamenteuses.** Le taux de F.S.H. peut être :
 - *augmenté* plus ou moins par le clomifène ;
 - *diminué* par les œstrogènes naturels (17- β -œstradiol) et de synthèse (diéthylstilbestrol), ainsi que le mestranol.

GLYCÉMIE (Dosage de la)

■ **Principe.** Il existe deux types de méthodes pour doser la glycémie. (Il est très important de préciser la méthode utilisée car les variations peuvent être notables).

- **Méthodes chimiques basées sur le pouvoir réducteur de glucose :**

- *La méthode de base* repose sur la production d'un précipité insoluble et coloré en présence de sucre et d'un réactif.

L'intensité de la coloration est appréciée au spectrophotomètre et est proportionnelle à la quantité de glucose.

- *Les réactions utilisées actuellement* sont un peu modifiées pour pouvoir éliminer les réactions perturbatrices, employer une méthode colorimétrique précise, diminuer le volume de sang nécessaire. On dispose de diverses méthodes (voir tableau LXVI).

- **Méthodes enzymatiques.** Elles sont basées sur deux réactions successives dont la première (1) est la transformation du glucose en acide gluconique + H_2O_2 (sous l'influence de la glucose-oxydase extraite de *Penicillium notatum*), et dont la deuxième (2) est l'utilisation de l' H_2O_2 ainsi produite pour transformer un chromogène en matière colorante (en présence

d'une peroxydase). Les réactions sont spécifiques du glucose.

L'intensité de la coloration appréciée au spectrophotomètre est proportionnelle à la quantité de glucose.

■ Résultats :

- **Normalement.** La glycémie à jeun, dosée dans le sang veineux est variable suivant les méthodes de 0,70 à 1,00 g/l.

- Variations, erreurs :

- *L'origine du prélèvement.* Le sang veineux est un peu moins riche en glucose que le sang capillaire (+ 0,02 g/l) et que le sang artériel (+ 0,05 g/l).

- *Les méthodes chimiques* sont sensibles à la présence d'une certaine quantité de glutathion, cystéine, acide ascorbique, glucoro-conjugués, de phénols, menthol, *Dolosal*, morphine et certains sulfamides.

- *Les méthodes enzymatiques* peuvent surtout être perturbées par l'acide ascorbique et l'acide urique.

■ **Valeur sémiologique.** Le dosage de la glycémie fait dans de bonnes conditions a une très grande valeur.

- *L'hyperglycémie.* Lorsque la glycémie dépasse 1,20 g/l à jeun (sang veineux) ou 1,40 g/l (plasma), à deux reprises le sujet est diabétique.

- *L'hypoglycémie.* Pour des valeurs inférieures à 0,60 g/l à jeun, l'hypoglycémie existe. Il restera à déterminer si elle est organique ou fonctionnelle.

- *Une glycémie normale à jeun* n'élimine nullement un trouble de la régulation glucidique si le sujet est suspect. Elle invite seulement à faire des épreuves dynamiques (surtout l'hyperglycémie provoquée *per os*) (H.G.P.O.).

■ **Glycémies capillaires.** Le dosage des glycémies capillaires peut se faire :

- soit au moyen des bandelettes de *Dextrostix* (Ames) lues au moyen d'un lecteur

- soit par les bandelettes d'*Hæmoglukotest 20/800* lues directement sur une échelle colorée.

Les glycémies capillaires constituent la meilleure surveillance du diabète sucré.

Tableau LXVI
Valeurs normales de la glycémie suivant les méthodes utilisées.

	Techniques		Valeurs normales	
	manuel.	automat.	(g/l)	(mmol/l)
1) basées sur le pouvoir réducteur du glucose				
Folin-Wu (sels cuivriques)	+		0,90-1,10	5-6,10
Nelson et Somogyi (sels cuivriques)	+		0,80-1	4,45-5,56
Baudouin et Lewin (sels mercuriques)	+		0,80-1	4,45-5,56
Hagedorn et Jensen (sels ferriques)	+		0,80-1	4,45-5,56
Hoffman (sels ferriques)		+	0,80-1	4,45-5,56
2) basées sur la formation de dérivés furfuraliques				
Benedict à l'orthotoluidine	+	+	0,65-0,95	3,61-5,28
3) enzymatiques				
Huguett et Nixon				
- à la glucose-oxydase	+	+	0,60-0,90	3,33-5
- à l'hexokinase	+	+	0,55-0,90	3,06-5

GLYCOSURIE (Recherche - Dosage de la)

■ **Principe et résultats.** La recherche de la glycosurie est un des gestes fondamentaux du clinicien. Facile à faire « au lit du malade », elle devrait être systématique lors d'un premier examen quel que soit le motif de consultation.

Les principes sont les mêmes que pour le dosage de la glycémie, basés sur le pouvoir réducteur du glucose ou l'utilisation de la glucose-oxydase : la seule différence est que l'estimation *quantitative* demeure approximative (il faudra, en cas de glycosurie, demander un dosage précis au laboratoire).

a) **Le Clinitest glucose** (Laboratoires Ames).

- **Technique.** Il s'agit de comprimés réactifs (basés sur la réduction par le glucose du SO_4Cu en présence d'hydroxyde de sodium, carbonate de sodium, acide citrique) (réactif de Benedict).

On ajoute dans un tube : V gouttes d'urine, X gouttes d'eau, un comprimé-réactif. Il se produit une ébullition. Quinze secondes plus tard, on agite le tube et on compare la couleur à une échelle colorimétrique.

- **Résultats :**

- **Réaction positive.** La présence de sucre se traduit par l'apparition d'une teinte variable suivant la quantité de sucre.

Comparée à l'échelle, cette teinte permet de chiffrer approximativement l'intensité de la glycosurie (Traces T à +, ++, +++, +++++).

Tableau LXVII.

	Vert Bleu	Vert Véro- nèse	Vert Japon	Ocre	Ocre	Orange
O	T (2,5 g/l)	+	++ (7,5 g/l)	+++ (10 g/l)	++++ (20 g/l)	+++++

(Si un précipité orangé fugace apparaît et vire ensuite au brun, l'urine contient plus de 20 g/l.)

– **Causes d'erreur :**

– Comprimés mal conservés, vieilliss.
– Mauvaise technique de lecture (il est important d'observer la chronologie de la réaction et de respecter le temps de lecture : trop tôt, réaction faussement négative ; trop tard, réaction faussement positive).

b) **Le Kéto-Diastix (Laboratoires Ames) (*)**.

– **Technique.** Il s'agit d'une bandelette de papier imprégné d'un réactif à la glucose-oxydase. Ce papier est trempé dans l'urine, puis sorti aussitôt.

– **Résultats.** La présence de glucose se traduit en une minute par le virage du papier du jaune très pâle au bleu-verdâtre (ou au bleu).

c) **Les dosages au laboratoire** permettent de mesurer de façon précise la quantité de glucose présente dans les urines (dosages reposant sur les mêmes principes et faits par colorimétrie ou polarimétrie).

■ **Valeur sémiologique**

– **Normalement.** Il n'y a pas de glycosurie (tout le glucose filtré au niveau rénal est réabsorbé).

– **En pathologie :**

– **Le diabète sucré** est une condition dans laquelle la glycosurie est conséquence de l'hyperglycémie.

La glycosurie apparaît lorsque les possibilités de réabsorption rénale sont dépassées, c'est-à-dire lorsque la glycémie dépasse 1,60 à 1,80 g/l (seuil rénal).

Dès lors, la perte de sucre devient proportionnelle au degré d'hyperglycémie. Il est donc fondamental de ne jamais se contenter d'une évaluation de la glycosurie en concentration (grammes par litre), mais de toujours compléter par le dosage de la glycosurie des 24 heures (il n'y a pas même

gravité chez un sujet qui perd 10g/24 h et un autre qui perd 200 g/24 h !).

Il est d'ailleurs important de déterminer le moment de cette perte de sucre (matin ? après-midi ? soir ? nuit ?) en complétant par un dosage de la glycosurie fractionnée.

– **Le diabète rénal** est une condition dans laquelle la glycosurie n'est pas le témoin d'une hyperglycémie mais d'une incapacité congénitale pour le rein à réabsorber normalement le glucose : le « seuil rénal » est abaissé et la glycosurie apparaît pour des glycémies normales (1,40 après le repas voire moins, 1,20 et même 1 g/l).

G.U.T. (Gonadotrophines urinaires totales) (Dosage des)

Ce dosage, peu fiable a été remplacé par celui des F.S.H./L.H. par méthode radio-immunologique.

HEMOGLOBINE GLYCOSYLEE

■ **Principe.**

Mise en contact avec le glucose l'hémoglobine Al est capable de fixer ce dernier d'abord de manière labile (liaison aldime) puis de façon définitive (liaison de type base Schiff).

En fait l'hémoglobine Al comporte trois sous-groupe : a, b, c. Seule l'hémoglobine Alc forme avec le glucose une liaison parfaitement spécifique et stable.

Lorsque le glucose est fixé sur l'hémoglobine il reste à l'intérieur du globule rouge pendant toute la durée de vie de ce dernier, c'est à dire environ 120 jours.

Enfin, la quantité d'hémoglobine Al et plus particulièrement d'HbA1c est proportionnelle à l'importance de la glycémie.

■ **Dosage.** L'électrophorèse spécifique de l'hémoglobine se fait sur sang total par chromatographie.

– le taux global d'HbA1c (a + b + c) est d'environ 7% $\pm$ 0,5

– le taux d'HbA1c est de 5,5% $\pm$ 0,5

(1) *Testape*, *Sucrindex* sont basés sur le même principe. Le *Clinistix* est moins précis que le *Kéto-Diastix* ou que le *Ketodiron* pour l'appréciation semi-quantitative.

■ **Valeur sémiologique.** Toute augmentation du taux d'hémoglobine glycosylée signifie que la glycémie moyenne se situe au-delà des valeurs physiologiques. Ainsi dans le diabète sucré non ou mal traité le taux d'HbA_{1c} peut se situer entre 10 et 15%.

A l'inverse le taux diminue pour atteindre des chiffres proches de la normale lorsque les glycémies sont contrôlées par le traitement.

L'HbA_{1c} est donc une véritable mesure biologique qui permet tous les 2 à 3 mois, en un seul prélèvement, d'évaluer le contrôle glycémique d'un diabétique.

Elle reflète en effet rigoureusement la moyenne de toutes les glycémies du diabétique.

Causes d'erreur :

– **Inhérentes à la technique :** les causes d'erreur sont nombreuses liées à la qualité des colonnes de chromatographie qui peuvent être sensibles à divers paramètres (en particulier la température).

– **Inhérentes au malade :**
Peuvent fausser les résultats :

- une maladie hématologique (en particulier la présence d'hémoglobines anormales)
- une grossesse
- la présence d'une hyperlipidémie importante

– **Inhérentes à la cinétique de glycosylation de l'hémoglobine**

Il faut un temps de contact suffisant pour que l'Hb se glycosyle. Ainsi dans les diabètes instables avec grandes fluctuations glycémiques le taux d'HbA_{1c} peut être inférieur au chiffre réel de la glycémie moyenne.

H.C.G. (Hormone gonadotrope chorionique) (Dosage de l')

■ **Principe.** L'hormone chorionique gonadotrope, autrefois appelée prolan B (par opposition au prolan A qui exprime l'activité F.S.H. + L.H. hypophysaire) est intéressante à doser pour :

- faire le diagnostic de grossesse,
- surveiller la grossesse,

– apprécier l'éventuelle présence de tissu scintitio-trophoblastique placentaire (chorioépithéliome).

L'hormone peut être dosée par méthodes biologiques ou immunologiques.

– **Méthodes biologiques.** Elles ont été supplantées par les méthodes immunologiques.

– **Méthodes immunologiques.** Elles sont basées sur les réactions H.C.G. – sérum anti-H.C.G.

– *Le Pregnosticon (Organon) ou Prepuérin (Wellcome).* Il s'agit d'un test d'héماغglutination passive utilisant des hématies sur lesquelles sont fixées des H.C.G. agglutinées normalement sur sérum anti-H.C.G. Cette agglutination ne se produit plus en présence d'une autre H.C.G. introduite dans le milieu.

Actuellement on utilise le même principe mais en faisant appel à des anticorps anti β H.C.G. Ceci permet un diagnostic plus précoce de la grossesse car la détection de la sous unité β est spécifique d'une sécrétion d'H.C.G.

Ces tests servent au diagnostic immunologique de grossesse mais sont peu précis pour les dosages quantitatifs.

– *La méthode radio-immunologique* est plus employée mais on doit tenir compte de la possibilité de réactions croisées avec L.H.

Là encore le dosage de la sous unité β permet d'éviter cet inconvénient.

■ Échantillons :

– **Urines.** La recherche qualitative nécessite des urines au réveil car concentrées (diagnostic de grossesse).

Les méthodes biologiques ou immunologiques simples suffisent.

La recherche quantitative nécessite les urines de 24 heures recueillies sur conservateur. 50 ml sont envoyés au laboratoire.

– **Plasma ou sang hépariné, centrifugés et congelés :** 2 ml pour la méthode radio-immunologique.

■ **Valeurs normales.** Elles doivent être exprimées en UI par litre d'urine ou par ml de plasma.

– **Dans le plasma.** Les taux d'H.C.G. apparaissent détectables 9 jours après l'ovulation. Ils sont environ 20 UI/ml. Au cours de la grossesse :

– Entre la 8^e et la 15^e semaine : 140 UI/ml ;

– A partir de la 20^e semaine : 150 UI/ml ;

– Au 9^e mois, ascension vers : 400 UI/ml.

– **Dans les urines :**

– Vers la 5^e-6^e semaine, les taux sont de 1 500 à 15 000 UI/l.

– Les taux doublent ensuite toutes les deux semaines, pour atteindre un maximum vers la 9^e-10^e semaine.

– De la 10^e à la 16^e semaine, les taux sont stables à 24 000 UI/l.

– A partir de la 18^e semaine, les taux diminuent brusquement et restent stables jusqu'à la fin de la grossesse entre 3 000 et 30 000 UI.

– Après l'accouchement, le taux de l'H.C.G. s'effondre et, au bout de 24 à 48 heures, seule la L.H. devient détectable.

■ En pathologie :

– *Grossesses anormales* (données classiques) avant la 13^e semaine : urines :

– 100 à 500 UI/l : mort du fœtus ;

– 500 à 800 UI/l : grossesse tubaire ;

– 500 à 2 000 UI/l : hypovitalité du fœtus ;

– 20 000 à 60 000 UI/l : grossesse gémellaire ;

– > 60 000 UI/l : môle hydatiforme, chorioépipithéliome.

– *Chorioépipithéliome*. Les taux urinaires de H.C.G. sont toujours élevés et vont de pair avec des taux plasmatiques de 150 à 1 000 UI/l.

Le taux de H.C.G. s'effondre après destruction de la tumeur.

L'élévation à nouveau signale la présence de métastases ou de récidives.

– *Autres tumeurs du testicule*. Les taux de H.C.G. sont variables. Ils ont une grande valeur chez l'homme tant pour le diagnostic que pour le pronostic.

HYPERGLYCÉMIE PROVOQUÉE PAR VOIE INTRAVEINEUSE (HGP-IV)

■ **Principe.** La surcharge en glucose par voie intraveineuse explore toute la partie du métabolisme glucidique non

soumise à l'absorption digestive. Elle permet donc théoriquement d'étudier la répartition du glucose et la rapidité de sa « consommation ».

■ Technique :

– Le sujet est préparé comme pour l'hyperglycémie provoquée par voie orale (H.G.P.O.) pendant les trois jours précédant l'épreuve.

– Il est ensuite laissé 12 heures à jeun. L'épreuve consiste en une injection de solution glucosée isotonique par voie intraveineuse.

– La dose de glucose varie suivant les protocoles :

– dose fixe de 25 g,

– ou 0,33 g/kg de poids,

– ou 15 g/m² de surface corporelle.

On prélève les échantillons de sang au temps 0 (avant l'administration de glucose), puis toutes les 10 minutes pendant 60 à 90 minutes pour dosages de la glycémie.

■ **Résultats.** Les glycémies diminuent après injection de façon exponentielle. Il est donc pratique de reporter les résultats sur un papier semilogarithmique afin d'obtenir une droite.

Cette droite traduit la rapidité avec laquelle le sucre est « consommé » par les cellules : la pente de cette droite est donc à peu près identique chez les sujets normaux (et ne dépend pas de la charge en glucose).

Cette pente est déterminée par un coefficient angulaire K qui correspond au rapport entre la diminution de la glycémie et le temps limité que met cette glycémie à baisser.

Si l'on prend le temps (θ) pendant lequel la glycémie diminue de moitié, on peut calculer K suivant la formule :

$$K = \frac{0,693}{\theta}$$

Normalement :

– $K = 1,74 \times 10^{-2}$ (Conn),

– $K = 1,99 \times 10^{-2}$ (Bastenie).

En fait, on omet habituellement le facteur 10^{-2} et l'on admet que (de façon corrigée) :

– $K = 1,08 \pm 0,4$ chez l'adulte jeune.

- $K = 1,6 \pm 0,3$ chez le sujet âgé.
- $K = 2 \pm 0,5$ chez l'enfant.

Par extrapolation, on peut, en prolongeant la droite, estimer le chiffre de la flèche d'hyperglycémie la plus élevée.

Le temps qui s'écoule entre cette flèche et le retour à la normale de la glycémie est de :

- Enfant : 30 à 60 minutes.
- Adulte : 40 à 70 minutes.
- Sujet âgé : 50 à 80 minutes.

■ **Valeur sémiologique.** La vitesse de diminution de la glycémie, donc la pente de la droite (exprimée par le coefficient K), dépend d'un certain nombre de facteurs : insulinémie de base, vitesse de diffusion du glucose et volume de l'espace-glucose, possibilités de captation par les cellules.

a) Dans le diabète.

K est inférieur à $0,7 \pm 0,3$.

En fait, ce coefficient n'amène pas de précision supplémentaire par rapport à une H.G.P.O. bien faite.

La seule indication pratique est le diabète sucré avec glycosurie faible ou nulle (par élévation du seuil rénal par exemple) et glycémies douteuses.

b) Dans les hypoglycémies organiques.

L'H.G.P. intraveineuse complète les autres explorations. K est d'un intérêt certain lorsqu'il est très élevé, témoignant d'une insulinémie de base élevée et surtout d'une sécrétion insulinaire majeure et rapide. (Une H.G.P. intraveineuse normale ne permet nullement de rejeter le diagnostic.)

- Le coefficient K est élevé au cours de certains états pathologiques par lésion organique (hyperinsulinisme ou absence de « contre-régulation » hyperglycémiant) :

- **Pancréas** : tumeurs bénignes ou malignes insulino-sécrétrices.
- **Foie** : cirrhoses, hépatites.
- **Glandes endocrines** : insuffisances hypophysaires, insuffisances surrénales, myxœdème.
- **Estomac** : gastrectomie.
- **Tumeurs hypoglycémiantes extra-pancréatiques** : cancers secondaires du foie, cancers de l'intestin, fibro-sarcomes.

Dans tous ces cas, l'H.G.P. intraveineuse traduit soit une hypersécrétion insulinaire, soit une insuffisance du système hyperglycémiant.

c) Les hypoglycémies fonctionnelles.

Ce sont des hypersécrétions insulinaires déclenchées par une surcharge en sucre, ou par une hyperexcitabilité du pneumogastrique.

K est normal ou élevé (comme dans les hyperglycémies organiques).

HYPERGLYCÉMIE PROVOQUÉE PAR VOIE ORALE (H.G.P.O.)

■ **Principe.** L'épreuve d'hyperglycémie provoquée consiste à étudier les variations de la glycémie après une charge en glucose. L'organisme réagit en effet de façon à contrebalancer l'hyperglycémie initiale, mettant en jeu les mécanismes régulateurs et en premier chef l'insuline. Il est évident que, suivant la quantité d'insuline sécrétée et son activité, la montée glycémique est limitée à la fois dans son intensité et dans sa durée. Il s'agit donc d'une épreuve permettant de juger de la tolérance de l'organisme aux hydrates de carbone et des possibilités de réponse insulinaire.

■ Technique.

Afin que l'épreuve soit interprétable elle doit être faite dans des conditions rigoureuses, standardisées par un groupe international de spécialistes et les critères actuels ont été adoptés par l'O.M.S :

- alimentation normale pendant les trois jours précédant l'épreuve,
- activité physique normale pendant cette période,
- 12 h de jeûne,
- la dose de glucose à absorber est de 75 g chez l'adulte (1,75 g par kg de poids chez l'enfant sans excéder 75 g) dans une solution à 20 % en 5 minutes.

Le sang est prélevé le matin à jeun, puis 30 mn, 60 mn, 90 mn, 2 h, 3 h et éventuellement 4 et 5 h après absorption du glucose.

- Cas particuliers :

- **La femme enceinte** : la dose de glucose à administrer reste fixée à 100 g. Les critères au-delà desquels on pose le diagnostic de diabète sont indiqués sur le tableau LXVIII.

– *L'enfant* : la dose de glucose à administrer est de 1,75 g/kg de poids idéal jusqu'à un maximum de 75 g.

■ Causes d'erreurs.

Elles doivent être connues et faire surseoir à l'épreuve si elles existent :

a) absorption de médicaments interférant avec la régulation glucidique (corticoïdes, diurétiques thiazidiques et diurétiques de l'anse, œstrogénostatifs, β -bloquants...).

b) la grossesse, des maladies en évolution (états fébriles, traumatismes, agressions variées...).

c) restriction alimentaire précédant le test ou jeûne mal observé (inférieur à 10 h, supérieur à 16 h).

Ces deux éléments peuvent diminuer la tolérance glucidique.

■ Résultats.

– *L'interprétation* doit tenir compte de la méthode de dosage (glucose-oxydase) et surtout de la nature du prélèvement : sang veineux, plasma veineux, sang capillaire.

DIABÈTE

Les courbes de type diabétique doivent répondre à deux conditions :

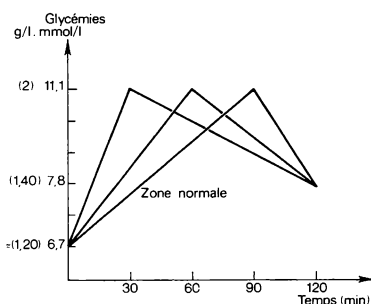


FIG. 121. – *Courbes d'HGPO : limites supérieures de la normale pour des glycémies dosées dans le plasma veineux à l'aide de la glucose oxydase.*

1) la glycémie basale doit être inférieure à celle qui permet de poser le diagnostic ferme de diabète. En effet, dans le cas où elle serait supérieure l'épreuve aurait été demandée inutilement puisque le diabète était certain.

2) les glycémies de la 2^e heure et une des valeurs intermédiaires au choix (30^e, 60^e, 90^e minute) doivent être pathologiques. (Tableau LXVIII)

Tableau LXVIII
HGPO : Critères de Diagnostic du diabète sucré.

	Plasma veineux	Sang veineux total	Sang capillaire
à jeun	1.40 g/l (7.8 mmol/l)	1.20 g/l (6.7 mmol/l)	1.20 g/l (6.7 mmol/l)
Valeur intermédiaire (30 ^e , 60 ^e ou 90 ^e minute)	2 g/l (11.1 mmol/l)	1.80 g/l (10 mmol/l)	2 g/l (11.1 mmol/l)
2 ^e heure	2.00 g/l (11.1 mmol/l)	1.80 g/l (10 mmol/l)	2 g/l (11.1 mmol/l)

DIMINUTION DE LA TOLÉRANCE GLUCIDIQUE

Les courbes d'intolérance au glucose se situent entre les limites normales et les critères de diabète sucré. Elles ne permettent en aucun cas de préjuger de l'avenir.

Pour qu'une courbe d'HGPO puisse témoigner d'une « intolérance au glucose » elle doit répondre à 3 critères :

1) la glycémie à jeun doit être normale, inférieure à la valeur qui permet de porter le diagnostic de diabète c'est-à-dire :

glycémie dans le plasma veineux < 1,40 g/l (7,8 mmol/l)

dans le sang veineux < 1,20 g/l (6,7 mmol/l)

dans le sang capillaire < 1,20 g/l (6,7 mmol/l).

2) la glycémie d'un des temps intermédiaires (30^e, 60^e, 90^e minute) doit être élevée au-dessus de la normale c'est-à-dire dans la zone diabétique.

glycémie dans le plasma veineux > 2,00 g/l (11,1 mmol/l)

glycémie dans le sang veineux total > 1,80 g/l (10 mmol/l)

glycémie capillaire > 2,00 g/l (11,1 mmol/l).

3) la glycémie à la deuxième heure doit être comprise entre les valeurs normales et diabétiques, c'est-à-dire :

glycémie dans le plasma veineux $\geq$ 1,40 (7,8 mmol/l) et < 2,00 g/l (11,1 mmol/l)

dans le sang veineux total $\geq$ 1,20 (6,7 mmol/l) et < 1,80 g/l (10 mmol/l)

dans le sang capillaire $\geq$ 1,40 (7,8 mmol/l) et < 2 g/l (11,1 mmol/l).

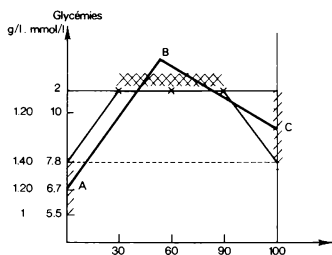


FIG. 122. - HGPO. Courbe de type. Diminution de la tolérance au glucose pour des glycémies dosées dans le plasma veineux.

AU COURS DES HYPOGLYCÉMIES POST-STIMULATIVES

La surcharge en glucose provoque une élévation rapide et importante de la glycémie (à la 30^e ou à la 60^e minute) souvent au-delà de 2 g/l.

En revanche il existe une chute secondaire de la glycémie vers la 2^e ou 3^e heure souvent inférieure à 0,50 g/l (3 mmol/l).

Cette hypoglycémie secondaire témoigne de l'hyperinsulinisme déclenché par la surcharge glucosée.

AU COURS DES COURTS-CIRCUITS DIGESTIFS.

Les courbes sont semblables à celles des hypoglycémies post-stimulatives, mais la chute de la glycémie est plus précoce et parfois plus prononcée.

LES COURBES PLATES.

Il est assez fréquent après surcharge en glucose de ne pas observer de flèche d'hyperglycémie précoce. Ces courbes dites plates sont souvent observées chez les sujets neurotoniques n'ont pas de signification pathologique. Cependant de telles courbes peuvent accompagner un hyperinsulinisme organique.

INSULINE (Dosage de l')

■ **Principe.** Le dosage de l'insuline est intéressant dans certains types de diabète (intérêt théorique surtout) et dans les hypoglycémies organiques (intérêt pratique).

- **Méthodes biologiques.** Bien que peu applicables en clinique, elles sont irremplaçables pour étudier les propriétés biologiques de l'insuline.

- **Méthode radio-immunologique.** Excellente méthode, précise, relativement facile et sensible.

■ **Valeurs normales.** Elles sont appréciées par rapport au 4^e standard international qui titre 24 UI/mg (1959).

- **Dosages statiques.** Ils n'ont qu'un intérêt réduit étant donné la variabilité de la sécrétion insulinaire.

A jeun, le taux est inférieur à 20 μ UI/ml.

Tableau LXIX.
Sensibilité comparée des méthodes de dosage de l'insulinémie.

Méthodes	Sensibilités
– Incorporation du glucose dans le diaphragme du rat	5 à 100 μ UI/ml
– Incorporation du glucose ou mesure de la consommation de l'O ₂ dans la graisse épидидymaire du rat	50 μ UI/ml (10 à 100)
– Incorporation du glyco-colle ¹⁴ C dans les protéines	50 μ UI/ml
– Par radio-immunologie	2 à 3 μ UI/ml

– **Dosages dynamiques.**

– *Après repas*, le taux de l'insulinémie augmente et atteint son maximum environ 1 heure après le repas : 90 μ UI/ml.

– *Après hyperglycémie provoquée*, les taux moyens obtenus par la méthode de Hales et Randle sont :

- 0 : 20 μ UI/ml $\pm$ 2,
- 30 minutes : 70 μ UI/ml $\pm$ 10,
- 60 minutes : 75 μ UI/ml $\pm$ 10 (maximum),
- 120 minutes : 45 μ UI/ml $\pm$ 6,
- 180 minutes : 20 μ UI/ml $\pm$ 4.

(A noter que, dans les sécrétions rapides et normales, le maximum peut être atteint en 30 minutes).

Après administration d'acides aminés : leucine, arginine, lysine, phénylalanine, méthionine, valine (Fajans), le taux d'insuline s'élève nettement.

– *Les sulfamides hypoglycémiant* induisent une sécrétion insulinaire.

– *Le glucagon* : l'administration d'un mg de glucagon par voie i.m. ou i.v. s'accompagne d'une hyperglycémie par glycogénolyse, mais aussi d'une augmentation de l'insulinémie (2 à 3 fois le taux de base).

– **Cas particuliers :**

– *Les efforts* : une hypoglycémie de consommation s'accompagne d'une baisse de l'insulinémie.

– *La grossesse* : une augmentation de l'insulinémie va de pair avec une diminution de la tolérance au glucose.

■ **En pathologie :**

– **Dans le diabète sucré.** Dans le diabète maigre insulinodépendant, les insulinémies à jeun sont basses, mais non nulles,

en général inférieures à 10 μ UI/ml. Surtout l'hyperglycémie provoquée, très pathologique, ne provoque qu'une ascension très modérée de l'insulinémie et surtout retardée, survenant vers la deuxième heure.

Dans le diabète gras, les résultats sont très variables : les taux d'insuline sont souvent élevés, ceci étant dû à l'obésité, mais l'hyperglycémie provoquée reste pathologique.

– **Dans les hypoglycémies organiques.** Les taux d'insuline à jeun sont élevés, souvent dépassant 50 à 100 μ UI/ml.

La stimulation par l'hyperglycémie provoquée donne des résultats variables : soit insulinémies *identiques* au long de l'épreuve, soit réponse insulinaire *très élevée* avec chute secondaire de la glycémie. La stimulation par un sulfamide hypoglycémiant peut donner une réponse explosive et n'est pas sans risques.

– **Dans l'obésité :**

– Les taux d'insuline de base sont élevés.

– Surtout, ces taux s'élèvent encore sous hyperglycémie provoquée.

Les taux moyens sont de :

- 0 : 80 μ UI/ml $\pm$ 5,
- 30 minutes : 130 μ UI/ml $\pm$ 5,
- 60 minutes : 130 μ UI/ml $\pm$ 7,
- 120 minutes : 80 à 90 μ UI/ml $\pm$ 5,
- 180 minutes : retour à la normale ou baisse secondaire du taux de l'insulinémie $<$ 50 μ UI/ml.

IODÉMIE TOTALE ET IODURIE

■ **Iodémie totale**

Le dosage de l'iodémie était un moyen indirect d'apprécier la sécrétion d'hor-

mones thyroïdiennes. Il a perdu beaucoup de son intérêt depuis que celles-ci sont dosables par méthode radio-immunologique.

Le dosage de l'iodémie totale conserve cependant l'intérêt de pouvoir déceler les surcharges iodées secondaires à la prise de médicaments ou d'opacifications radiologiques. Les médicaments en cause sont nombreux et l'interrogatoire ne permet pas toujours de les retrouver. Une iodémie totale normale est comprise entre 4 à 8 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ ou 310 à 550 nmol/l. Elle s'élève modérément au cours de l'hyperthyroïdie atteignant 12 μg pour 100 ml; au-delà de ce chiffre elle permet d'affirmer une surcharge iodée. Il est alors inutile de prescrire une scintigraphie ou une mesure de la fixation d'iode car la thyroïde saturée n'est plus capable de fixer le radio élément aussi bien l'iode que le technetium.

■ Iodurie

Le dosage de l'iodurie des 24 heures permet de confirmer une telle surcharge et d'en suivre l'évolution. L'iodurie normale est comprise entre 150 à 200 $\mu\text{g}/24\text{ h}$, ou 0,78 et 2,36 μmol d'iode par 24 heures.

IODURES, CHASSE DES (Épreuves de la)

■ **Principe.** Examen destiné à faire la preuve d'un trouble de l'hormonogénèse thyroïdienne, où une proportion notable d'iode marqué, non organifié, reste sous forme d'iode dans la thyroïde. L'absorption *per os* de perchlorate ou de thiocyanate de potassium provoque une excrétion rapide de cet iodure thyroïdien, d'où une chute de la radioactivité thyroïdienne.

■ **Technique.** Une première épreuve permet de déterminer le taux de fixation thyroïdienne d' ^{131}I .

Une deuxième épreuve est pratiquée de façon semblable, mais lorsque la radioactivité thyroïdienne atteint son maximum, c'est-à-dire entre la 2^e et la

6^e heure après l'administration de radio-iode, on fait absorber par voie buccale 400 mg de perchlorate de potassium, ou 1 g de thiocyanate de potassium.

■ Résultats :

– **Normalement**, l'ingestion de ces substances ne modifie pas le taux de fixation de l'iode radioactif.

– **Anormalement**, la réponse est positive si la chute de la radioactivité est supérieure à 50 p. 100 après absorption de ces substances.

Une telle réponse fait la preuve d'un trouble de l'hormonogénèse de type II où une proportion notable d'iode marqué, non organifié, reste sous forme d'iode dans la thyroïde.

Une telle anomalie s'observe dans certains troubles congénitaux de l'hormonogénèse et sous l'effet de produits capables d'inhiber l'organisation des iodures.

L.H. (Dosage de la)

Nous verrons ici le seul dosage spécifique de L.H., hormone de la ponte ovulaire et du maintien du corps jaune chez la femme ainsi que de la fonction du tissu interstitiel leydigien chez l'homme.

■ Principe :

– **Dosages radio-immunologiques** (voir p.). Ces dosages sont de plus en plus employés en clinique mais se heurtent à la difficulté d'obtenir un antisérum spécifique anti-L.H.

■ Échantillon :

– **Dosages plasmatiques** : 2 ml de plasma ou de sang hépariné centrifugé et congelé.

■ **Valeurs normales.** Elles sont appréciées par rapport au 2^e standard international (I.R.P.) (1) du Medical Research Council (M.R.C.) (ou en ng/ml).

Tableau LXX.
Taux de LH (méthode radio immunologique).

	Femme		Homme
Dans le plasma (mUI/ml)		<i>Activité génitale</i>	4 à 20
	Phase folliculaire	5 à 25	
	Pic ovulatoire	25 à 100	
	Phase lutéale	5 à 25	
		<i>Ménopause</i>	
		15 à 40	
		<i>Activité génitale</i>	5 à 40

■ **Valeurs pathologiques :**

– Les insuffisances antéhypophysaires s'accompagnent d'une diminution majeure du taux de L.H. en même temps que de celui de F.S.H.

– Les insuffisances gonadiques s'accompagnent d'une insuffisance en L.H. qui semble proportionnelle à l'atteinte du tissu interstitiel :

– Ainsi, chez l'homme, dans le syndrome de Klinefelter, le taux de L.H. est moins augmenté proportionnellement que le taux de F.S.H. (entre 30 et 100 μ UI/ml) et en rapport avec le degré d'atrophie du tissu de Leydig (Franchimont).

– Chez la femme, les valeurs de L.H. sont dispersées, parfois élevées comme dans la ménopause, parfois basses, souvent normales.

■ **Intérférences médicamenteuses :**

– Certains produits augmentent nettement les valeurs de L.H. :

– Le clomifène (200 mg/j), qui double les taux en 6 jours ;

– La lysine-vasopressine ;

– L'extrait post-hypophysaire ; qui agissent indirectement sur les hormones hypothalamiques.

– D'autres substances diminuent la sécrétion de L.H. :

– Le 17- β -œstradiol,

– La testostérone.

L.R.H. (Luteotrophin Releasing Hormone) (Test à la)

■ **But.** La L.R.H. est une hormone d'origine hypothalamique, capable de provoquer la sécrétion de L.H. et, à un moindre degré, de F.S.H.

Lorsque la réponse hypophysaire est diminuée, on peut évoquer une insuffisance organique de la glande. Lorsqu'elle est exagérée on évoque plutôt un déficit des gonades.

■ **Technique.** Le sujet peut ne pas être à jeun. Une dose de 100 à 200 μ g de L.R.H. (Stimu-L.H.) est injectée par voie i.v. Les prélèvements sont faits pour doser, par méthode radio-immunologique, F.S.H. et L.H. dans le plasma : aux temps -20, 0, 20, 60 et éventuellement 120 minutes.

Le sang est conservé au froid (+ 4 °C) si le dosage a lieu dans les 24 heures. Sinon, il doit être centrifugé et conservé à -20 °C.

■ **Résultats.** Ils sont comparables dans les deux sexes.

– En ce qui concerne L.H., le taux basal est d'environ 4 à 8 μ UI/ml (mais il faut tenir compte des variations de chaque laboratoire).

Après L.R.H., le taux de L.H. augmente de 4 fois environ, pour atteindre le maximum entre la 30^e et la 60^e minute.

(1) International Research Préparation.

– Pour F.S.H., les taux de base sont de 3 à 7 μ UI/ml (tenir compte aussi des critères du laboratoire). Ils dépassent peu le double de ce taux après injection de L.R.H., à la 30^e minute.

– Dans l'interprétation de la réponse, il faut savoir qu'un certain nombre de sujets répondent de façon insuffisante, en qualité ou dans le temps.

Ainsi, 15 % des sujets ont une réponse retardée pour L.H. (maximum à la 60^e minute), et 50 % ont une réponse retardée pour F.S.H., surtout chez les femmes.

■ En pathologie :

– **Théoriquement** le test à la L.R.H. permet de distinguer les déficits hypothalamiques des déficits hypophysaires.

– **Les déficits hypothalamiques.** Les sujets hypogonadiques peuvent répondre au test à la L.R.H. et démontrer ainsi que le déficit n'est pas hypophysaire. En fait, ce résultat, peu constant au cours des lésions de la région (tumeurs, inflammations), serait beaucoup plus fidèle dans l'exploration des retards pubertaires.

– **Les déficits hypophysaires.** Dans la plupart des cas, il n'y a pas de réponse au test à la L.R.H., mais ceci est loin d'être la règle et certaines lésions expansives ont pu s'accompagner d'une sécrétion notable de F.S.H. et L.H. après injection de L.R.H.

– **Les dystrophies ovariennes** où la réponse peut être explosive.

– **En pratique** le test à la L.R.H. est surtout utile pour déterminer la capacité de l'hypophyse à produire de la F.S.H. et de la L.H. après stimulation.

Ceci a une importance non négligeable dans le traitement des anovulations et des aménorrhées d'origine « haute », cortico-déficéphasiques.

LIPIDES TOTAUX

Les lipides totaux comprennent les glycérides, les stérols, les phospholipides. Leur dosage est abandonné en pratique médicale courante au profit du dosage du cholestérol et des triglycérides (cf p. 499 et p. 533).

MÉTABOLISME DE BASE (Principe. Expression des résultats. Valeur sémiologique)

Cette épreuve, autrefois utilisée dans l'exploration thyroïdienne, a été abandonnée devant les difficultés d'interprétation des résultats et la meilleure fiabilité du dosage radio-immunologique des hormones thyroïdiennes.

MÉTAPIRONE (Test à la)

■ Principe

Ce test explore la réponse hypothalamo-hypophysaire à une stimulation endogène.

La métopirone est capable de bloquer la synthèse du cortisol en inhibant la 11- β hydroxylase. Ce blocage provoque la chute du taux de la cortisolémie ; cette chute entraîne normalement une sécrétion accrue d'ACTH et une élévation du désoxycortisol, précurseur immédiat situé en amont du bloc.

■ Méthode

– **La méthode la plus ancienne** consistait à étudier les variations des 17-cétostéroïdes, 17 OH-corticoïdes et de la créatinine urinaires, pendant 3 jours.

1^{er} jour : recueil de la totalité des urines des 24 h.

2^e jour : prise de 3 g de métopirone par voie buccale, soit 12 comp. à 0,25 répartis dans la journée à raison de 2 comp. toutes les 4 heures.

3^e jour : recueil de la totalité des urines des 24 heures.

– **La méthode moderne** consiste à étudier les variations plasmatiques du désoxycortisol, du cortisol et éventuellement de l'ACTH avant et après métopirone. Elle a l'avantage d'être plus courte (1 jour), de fournir des résultats plus précis.

1^{er} jour : à 8 h à jeun, prélever 10 ml de sang pour dosage de ces 3 hormones, puis donner les comprimés de métopirone à la même dose que précédemment.

2^e jour : à 8 h à jeun, 2^e prélèvement de sang pour dosage des 3 hormones.

Ce test peut être dangereux ne doit être réalisé qu'en milieu hospitalier car il peut mettre le patient en insuffisance surrénale

aiguë par suite de l'effondrement du cortisol. Il convient donc de surveiller le rythme cardiaque et la T.A. toutes les 4 h.

Si la T.A. s'effondre, à plus forte raison si apparaissent des douleurs abdominales et/ou des vomissements il faut interrompre l'épreuve, prélever le sang pour les dosages prévus, et traiter l'insuffisance corticosurrénale.

■ Résultats

Normaux

L'ancien test entraînait une augmentation de 300 à 400 pour 100 du taux des 17-OH-corticoïdes urinaires métabolites du désoxycortisol dosés par la méthode de Porter et Silber.

Le test à la métopirone entraîne une chute de la cortisolémie qui peut devenir indosable (ce qui permet de s'assurer que le freinage désiré a été effectif), une élévation de la désoxycortisolémie dont le taux est multiplié par 10. Dans les deux cas une telle réponse permet d'affirmer l'intégrité de l'axe hypothalamo-hypophysaire et la possibilité de réponse de la corticosurrénale à une stimulation endogène.

Tableau LXXI

	Cortisol ($\mu\text{g/ml}$)	Desoxycortisol (ng/ml)
Avant métopirone	15	1
Après métopirone	0,5	10

Anormaux deux possibilités :

L'absence de réponse (aussi bien absence d'élévation des 17-OH-corticoïdes urinaires que de la désoxycortisolémie) est en faveur d'une anomalie hypothalamo-hypophysaire ou surrénalienne. Le dosage d'ACTH plasmatique trouve dans ce cas son indication car il permet de préciser le siège de l'anomalie : son absence d'élévation est en faveur d'une atteinte haute hypothalamo-hypophysaire ; son élévation est en faveur d'une atteinte périphérique surrénalienne.

Une réponse explosive (aussi bien des 17-OH-corticoïdes urinaires que du désoxycortisol plasmatique) s'observe dans la maladie de Cushing.

ŒSTROGÈNES (Dosage des)

■ Principe.

Le dosage des œstrogènes est d'un grand intérêt pour l'appréciation de la valeur fonctionnelle des gonades. Les trois œstrogènes principaux sont : le 17- β -œstradiol (le plus actif), l'œstrone et l'œstriol (important surtout au cours de la grossesse). Ils sont dosables dans le plasma et les urines. Le dosage plasmatique est le plus utilisé.

■ Dosages et résultats normaux.

– Au cours du cycle normal.

Le dosage se fait sur les urines de 24 h ; ce point est essentiel et il faut demander un dosage de la créatinine urinaire pour vérifier que le recueil a été correct. Il est toujours important de signaler la date du cycle menstruel en comptant à partir du premier jour des règles (Tab. LXXVI).

– Chez la femme enceinte le taux urinaire croît très rapidement à partir de la 6^e semaine pour atteindre plusieurs milligrammes à la fin de la grossesse.

Après la ménopause les taux sont voisins de ceux observés chez l'homme.

– Pendant la lactation.

Le taux des œstrogènes chute brutalement après la délivrance (10 $\mu\text{g}/24$ h environ) et le 17- β -œstradiol disparaît presque totalement.

– Après la ménopause.

Les taux sont voisins quantitativement et qualitativement de ceux observés chez l'homme.

■ Pathologie.

– Chez la femme un taux d'œstrogènes est le signe soit d'une défaillance ovarienne, soit de l'absence de stimulation de l'ovaire. On les différencie en dosant FSH et LH plasmatiques,

– Dans les aménorrhées par atteinte ovarienne primitive aménorrhées primaires par dysgénésie ovarienne, syndrome de

Tableau LXXII
Œstrogènes urinaires chez la femme.

Séroïdes ($\mu\text{g}/24\text{ h}$)	Phase folliculaire	Pic ovulatoire	Phase lutéale
Œstrogènes totaux	19 (5-30)	50 (30-70)	32 (20-45)
$E_1 + E_2$	8 (2-15)	24 (19-42)	14 (7-20)
E_3	7 (1-15)	30 (20-47)	20 (11-31)

D'après M. Roger.

Turner, ou agénésie) les taux d'œstrogènes sont effondrés et ne s'élèvent pas sous stimulation ovarienne.

– Dans les *aménorrhées par anovulation* : le taux des œstrogènes est variable, parfois bas, parfois fluctuant.

L'ovaire est en général sensible à la stimulation par les gonadotrophines ou par le clomifène (voir p. 444).

– Dans les *aménorrhées d'origine hypothalamo-hypophysaire* : les taux d'œstrogènes sont bas, toujours voisins des taux observés dans la phase folliculinaire.

La stimulation ovarienne est en général très efficace (sauf en cas d'atrophie ovarienne sévère).

– Au cours des *grossesses anormales* : môle, chorio-épithéliome, insuffisance placentaire : le taux des œstrogènes ne s'élève pas normalement (surtout l'œstriol).

– Chez l'homme.

– Les *taux moyens* sont de $10\ \mu\text{g}/24\text{ h} \pm 5$.

– qualitativement :

– œstrone : $5,5 \pm 2$,

– $17\text{-}\beta\text{-œstradiol}$: $1,5 \pm 1,5$,

– œstriol : 4 ± 3 .

– un *taux élevé* d'œstrogènes se voit dans les tumeurs testiculaires et surrénaliennes et bien sûr en cas de prises médicamenteuses en contenant.

– les *atrophies testiculaires* s'accompagnent de la chute du taux des œstrogènes et ces taux ne remontent pas après stimulation.

■ Dosage des œstrogènes plasmatiques :

a) Technique générale.

Les œstrogènes plasmatiques peuvent être dosés par méthode radio-immunologique (voir p. 473) en les rendant antigéniques par couplage à de grosses molécules, ou par méthode de compétition protéique.

Il faut 5 à 10 ml de plasma (sang hépariné et centrifugé).

La sensibilité de la méthode est de 2 à $5\ \mu\text{g}/100\text{ ml}$ pour l'œstrone et l'œstradiol.

b) Résultats normaux

– Chez la femme en *activité génitale*.

Il est à remarquer que l'élévation du taux des œstrogènes *précède* de 1 jour ou deux l'élévation du pic de L.H.

– Pendant la *grossesse*. Le taux des œstrogènes plasmatiques croît à partir des premières semaines et atteint 15 à $20\ \mu\text{g}/100\text{ ml}$ en fin de grossesse ($10\ \mu\text{g}$ d'œstriol environ pour $5\ \mu\text{g}$ d'œstrone et 1 à $2\ \mu\text{g}$ d'œstradiol).

– Chez l'homme. Baird et Guevara donnent les chiffres moyens de :

– œstradiol : $5,7\text{ ng}/100\text{ ml} \pm 0,8$;

– œstriol : $1,9\text{ ng}/100\text{ ml} \pm 0,2$.

■ **Mesure de la sécrétion des œstrogènes.** La sécrétion d'une hormone en $\mu\text{g}/\text{j}$ s'apprécie en multipliant sa concentration en $\mu\text{g}/\text{l}$ (dans le plasma) par la clairance métabolique (M.C.R.) qui est le volume de sang complètement épuré de l'hormone dans l'unité de temps.

La M.C.R. de l'œstradiol est de 600 l par jour en phase folliculaire et 800 l en phase lutéale.

Tableau LXXIII. – Concentrations plasmatiques hormonales au cours du cycle menstruel (moyenne étendue)

Stéroïdes	Phase folliculaire		PIC de milieu de cycle	Phase lutéale	
	1 ^{re} semaine	2 ^e semaine		Jours + 5 à + 8	Jours + 5 à + 8
Œstrogènes (pg/ml)					
E ₂	53 (13-90)	121 (54-228)	216 (140-400)	124 (44-209)	119 (50-210)
E ₁	37 (5-90)	65 (17-118)	138 (103-184)	84 (46-150)	80 (26-150)
E ₃ §	7,0 (3-11)			10,9 (6-16)	

(Fondation de recherche en hormonologie 1974)

Tableau LXXIV. – Taux de sécrétion de l'œstradiol et de l'œstrone en µg/24 h (calcul d'après la concentration plasmatique et la clairance métabolique).

	Phase folliculaire												Phase lutéinique																	
	Règles												Pic ovulatoire																	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28		
Œstradiol O ₂	6 à 30				30 à 60								150 à 300	64 à 80								96 à 120								24 à 40
Œstrone O ₁	10 à 50				50 à 100								100 à 200	60 à 120								120 à 180								36 à 96

La M.C.R. de l'œstrone est de 1 000 l en phase folliculaire et de 1 200 l par jour en phase lutéale.

PEPTIDE – C

Le peptide – C est sécrété molécule pour molécule avec l'insuline.

Le dosage du peptide – C peut être intéressant au cours du diabète insulino dépendant (car les malades reçoivent de l'insuline exogène) afin d'apprécier les réserves en insuline restant dans les cellules β. Ce dosage se fait au mieux en stimulant la cellule β (par exemple en injectant du glucagon).

POST-HYPOPHYSE (Test à la)

■ **Principe.** La polyuro-polydipsie du diabète insipide est due à une carence en A.D.H. L'injection de post-hypophyse permet donc de négativer la clairance de l'eau libre et de tester la sensibilité du tube rénal à l'A.D.H. Ce test permet ainsi de distinguer le diabète insipide du diabète néphrogénique.

■ **Technique.** Perfusion en 8 heures d'une solution de 500 ml de soluté glucosé isotonique contenant 10 U de post-hypophyse ou administration sous-cutanée en 3 fois de 5 unités de post-hypophyse.

■ **Résultats.** En cas de diabète insipide, la diurèse diminue de 80 %.

– En cas de diabète néphrogénique, maladie du tube rénal insensible à l'A.D.H., il n'y a pas de restriction de la diurèse.

PRÉGNANDIOL URINAIRE

Le prégnandiol est le métabolite principal de la progestérone dont il reflète, quoique imparfaitement, la physiologie.

■ **Principe.** Le prégnandiol urinaire peut se doser par colorimétrie à la chromatographie gazeuse, sur les urines de 24 heures.

■ Technique :

– Les urines de 24 heures doivent être recueillies de façon complète. On vérifiera toujours le taux de créatinine urinaire qui est voisin de 1 g/24 h (un taux bas indique que les urines ont été perdues).

– Chez la femme, il est indispensable d'indiquer la date dans le cycle génital.

■ Résultats :

– Normalement :

– Chez la femme en activité génitale :
– En période folliculinaire : taux $\leq$ 1 mg/24 h.

– En phase lutéinique :

Peu après le pic ovulatoire de L.H., le taux de prégnandiol augmente et restera stable aux alentours de 5 mg/24 h. Le prégnandiol urinaire chute peu avant les règles suivantes.

– Chez la petite fille. Le taux de prégnandiol est aux environs de 0,5 mg/24 h.

– Après la ménopause. Le taux est également bas : 0,6 à 0,8 mg/24 h.

– Chez la femme enceinte jusqu'au 5^e mois (20^e semaine), le taux augmente progressivement jusqu'à 10-15 mg/24 h.

Après le 5^e mois l'élévation est plus rapide jusqu'au 7^e mois : 35 à 40 mg/24 h.

Du 7^e au 9^e mois, le taux demeure stable.

– Chez l'homme : $\leq$ 1 mg/24 h.

– En pathologie. L'absence d'élévation de prégnandiol signifie qu'il n'y a pas de corps jaune fonctionnel.

PROGESTÉRONNE

Le taux de la progestérone reflète l'activité du corps jaune. La présence de progestérone est donc un témoin indirect de l'ovulation.

■ **Dosage urinaire.** Il tend à être abandonné. L'on dose le métabolite principal de la progestérone qui est le prégnandiol. En phase lutéale l'élimination urinaire de prégnandiol est d'environ 5 mg/24 h.

■ **Dosage plasmatique.** Ce dosage est radio-immunologique. Le taux normal de progestéronémie en seconde partie de cycle est de 15 ng/ml.

■ **En pathologie.** Un taux de progestérone inférieur à 0,6 ng/ml montre une absence d'ovulation. Un taux de progestérone, entre 0,6 et 10 ng/ml = phase lutéale inadéquate.

Un taux de progestérone normal mais durée de la sécrétion insuffisante : phase lutéale courte.

PROLACTINE

■ **Principe.** La prolactine plasmatique est dosée par radio-immunologie. Il est intéressant pour détecter des adénomes de l'hypophyse en cas d'aménorrhée et/ou de galactorrhée.

■ Technique :

– Le dosage de base se fait vers 10 h du matin sur 5 à 10 ml de sang immédiatement centrifugé et congelé.

– On peut stimuler la sécrétion par injection i.v. de 200 μ g de T.R.H.

– On peut freiner la sécrétion en administrant 500 mg de L-dopa ou 2,5 mg de bromocriptine (Parlodel).

■ Résultats :

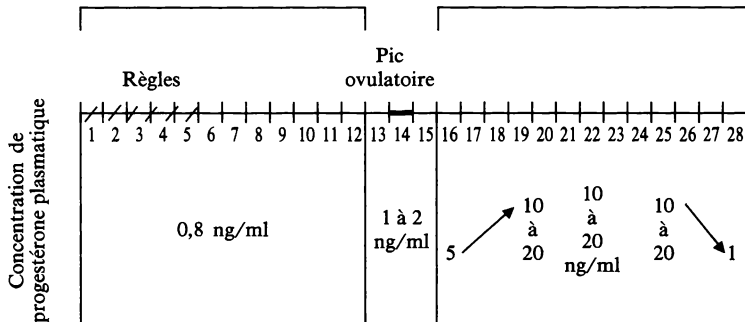
– Normalement :

– Chez la femme : taux inférieur à 20 ou 30 ng/ml suivant les techniques de dosage ; au cours de la grossesse : élévation franche.

– Chez l'homme : taux inférieur à 15 ng/ml.

– Sous stimulation par la T.R.H. : la prolactine s'élève au maximum vers la 30^e à la 60^e minute, doublant le taux de base.

Tableau LXXV. – Concentrations plasmatiques de progestérone et taux de la sécrétion/24 h (calculé d'après la clairance métabolique qui est de 2 800 litres par 24 h
Phase folliculaire Phase lutéinique



– *Sous freinage* : l'abaissement par rapport aux taux de base dépasse 70 % à la 180^e minute et dure au moins 12 h.

– **En pathologie**, on observe des taux élevés au cours des hyperprolactinémies secondaires et au cours des adénomes hypophysaires à prolactine. Ceux-ci sont peu stimulables.

T.S.H. permet de rallumer le parenchyme thyroïdien « éteint » par l'adénome, et de s'assurer de l'intégrité de celui-ci.

Dans les hypothyroïdies, cette épreuve est abandonnée car le dosage de T.S.H. plasmatique permet d'en distinguer l'origine haute ou basse.

QUERIDO (Test de)

■ **Principe**. Test de stimulation de la thyroïde.

Ce test consiste à étudier la fixation de l'iode radioactif par la thyroïde avant et après stimulation par la T.S.H.

■ Technique :

– **Jour 1** : une première scintigraphie avec courbe de fixation d'I¹³¹ éventuellement.

– Pendant 5 jours (de J2 à J6), on administre 100 unités Heyl-Laqueur de T.S.H. par jour par voie intramusculaire, à raison d'une injection le matin (*Thyréostimuline Endo*).

– **Le 7^e jour**, une deuxième scintigraphie avec éventuelle courbe de fixation de l'iode radioactif.

■ Résultats :

– *Dans les adénomes toxiques*, le diagnostic est scintigraphique sous forme d'un nodule hyperfixant, alors que le parenchyme thyroïdien n'apparaît pas. L'injection de

RADIO-IMMUNOLOGIQUES (Dosages hormonaux) (Principe. Applications pratiques)

■ **Principes généraux**. Un certain nombre d'hormones provoquent la formation d'anticorps anti-hormones et réagissent avec eux pour former un volumineux complexe antigène-anticorps facilement isolable. La détection de l'hormone et du complexe peut se faire si l'hormone a été marquée par un isotope ; on peut ainsi établir un rapport entre :

hormone radioactive – anticorps
hormone radioactive libre

Si l'on ajoute de l'hormone non marquée, elle déplace l'hormone fixée sur l'anticorps et la radioactivité du complexe diminue, le rapport diminue donc également.

Un dosage nécessite donc deux temps :

– *Établir une courbe étalon* avec de l'hormone radioactive et libre connue.

– *Comparer* ensuite lorsqu'on ajoute une hormone non connue : la valeur de la radioactivité sera reportée sur la courbe et donnera le titre cherché.

La chromatographie sur colonne est assez employée. La précipitation avec un anticorps anti-globuline est possible aussi (technique du double anticorps).

Établissement d'une courbe d'étalonnage.

- On mesure la radioactivité du complexe hormone marquée (connue) - anticorps.

- On mesure la radioactivité de l'hormone marquée (connue) libre.

- On inscrit le chiffre du rapport.

- On ajoute une quantité connue d'hormone (connue) non marquée, et on recommence les opérations précédentes.

- On ajoute une quantité plus importante encore d'hormone non marquée, etc.

■ **Technique générale :**

- **L'hormone étalon antigénique** doit être la plus pure possible et bien connue (1).

Elle doit provoquer la formation d'anticorps spécifiques : il existe en effet des hormones de structure voisine (L.H. et T.S.H. ou H.C.G. et F.S.H.) qui peuvent donner des réactions croisées.

Elle doit être conservée parfaitement pour éviter la dégradation et la perte de son pouvoir immunologique.

- **L'anticorps anti-hormone** doit être obtenu le plus facilement possible (les grosses hormones sont de meilleurs antigènes que les polypeptides). Le choix de l'animal est essentiel.

- **Le marquage isotopique** pose en général peu de problèmes : il se fait avec de l'iode (125 ou 131) ou ^{14}C ou ^3H .

La séparation du complexe radioactif et de l'hormone libre radioactive sera plus ou moins difficile.

- **Le dosage d'une hormone inconnue :**

- Le liquide biologique ne doit pas dénaturer l'hormone. Le sang doit être conservé congelé (hépariné). Les urines recueillies sur un conservateur (acide borique à 1 p. 100).

- L'extraction du plasma doit être soignée et demande souvent certaines « astuces » biochimiques.

- On ajoute au complexe hormone marquée - anticorps, une quantité donnée de plasma (1 ml par exemple) et on mesure la radioactivité que l'on reporte sur la courbe précédente (axe des ordonnées).

Il suffit d'abaisser la perpendiculaire sur l'axe des abscisses pour avoir le titre de l'hormone.

■ **Applications pratiques.** Les dosages hormonaux radio-immunologiques sont très largement utilisés en hormonologie.

RÉFLEXOGRAMME ACHILLÉEN

■ **Principe :**

Le réflexogramme achilléen est un enregistrement graphique de la mesure du temps écoulé entre le moment de la percussion du tendon d'Achille et la demi-relaxation musculaire (en millisecondes).

■ **Technique.** L'appareil utilisé est un photomotographe à cellule photoélectrique, relié à un électrocardiographe.

- Le malade est à genoux sur une chaise de façon à ce que son pied soit au niveau du « fer à cheval » du photomotographe.

- La percussion du tendon d'Achille provoque une extension du pied qui coupe le faisceau lumineux de la cellule photoélectrique comprise dans le fer à cheval.

Une impulsion est ainsi transmise à l'électrocardiographe qui enregistre ainsi les variations de courant.

■ **Résultats :**

- **Le graphique** comprend :

- Un accident correspondant à la percussion du tendon d'Achille.

- Une pente ascendante rapide.

- Une pente descendante rapide puis lente qui rejoint la ligne iso-électrique mais de façon non précise.

- **La mesure** se fait entre :

- D'une part, le point de percussion.

- D'autre part, le point de demi-relaxation (ce dernier est déterminé en abaissant une perpendiculaire à partir de la mi-hauteur de la branche descendante. Cette mi-hauteur est déterminée par une horizontale qui coupe à mi-hauteur la verticale abaissée du sommet de la contraction).

- **Les valeurs** sont de 260 à 360 millisecondes (plus lentes chez le sujet âgé).

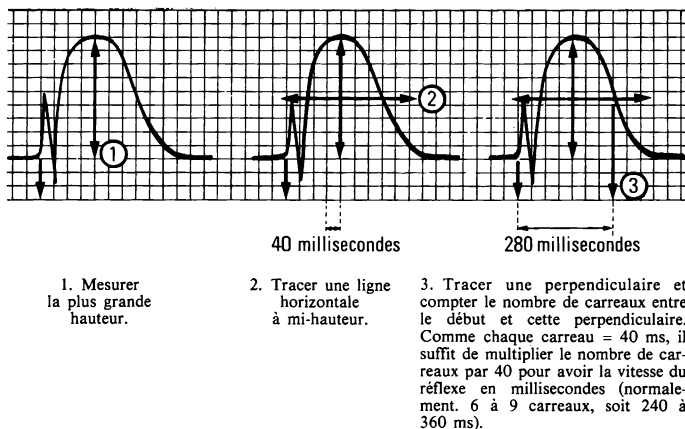


FIG. 123. – Réflexogramme achilléen.

■ **Valeur sémiologique.** Le réflexogramme est un bon examen lorsqu'il est fait et mesuré dans de correctes conditions.

– **Sur le plan diagnostique.**

– *Dans les hyperthyroïdies :* le réflexogramme se situe habituellement au-dessous de 230 millisecondes.

– *Dans les hypothyroïdies :* le réflexogramme se situe au-dessus de 380 millisecondes.

■ **Causes d'erreur.** Elles sont liées à une mauvaise technique de percussion du tendon d'Achille ou à une obligation préalable de ce réflexe (sciatique, olynévrite etc.).

Le réflexogramme achilléen est moins fiable que les dosages hormonaux.

RESTRICTION HYDRIQUE (Test de)

■ **Principe.** Ce test est destiné à apprécier la tolérance de la privation d'eau en cas de suspicion de diabète insipide.

■ **Technique :**

– Marquer l'heure de début du test ; à ce moment :

– Peser le malade.

– Noter les chiffres du pouls de la T.A.

– Apprécier le degré d'hydratation extra-cellulaire (globes oculaires, pli cutané) et intra-cellulaire (soif, sécheresse des muqueuses, gencives).

– Prélever du sang pour ionogramme, mesure de l'osmolalité plasmatique et dosage d'ADH.

– Faire vider la vessie : noter volume et densité.

Dès ce moment, arrêter toute ingestion d'eau.

– **Tous les quarts d'heure :**

– Noter chiffres du pouls, de la T.A.

– Surveiller l'apparition de signes d'intolérance (déshydratation extra puis intra-cellulaire) manifestés par :

– agitation, angoisse, soif impérieuse ;

– tendance à la tachycardie, à la baisse de la T.A.

– Noter toutes les demi-heures le volume urinaire et sa densité.

Garder les urines pour en calculer l'osmolarité.

La surveillance permanente du malade a pour but de vérifier outre la bonne tolérance de l'épreuve, sa validité en empêchant les apports clandestins de boissons.

– **L'arrêt du test** est commandé par les signes d'intolérance et la poursuite de la

polyurie, faite d'urines pâles et diluées. Ne pas poursuivre de toute façon au-delà de 3 litres.

Faire alors une prise de sang pour ionogramme, osmolalité et dosage d'ADH.

■ Résultats :

- *S'il n'y a pas de diabète insipide*, le malade tolère la privation d'eau pendant plusieurs heures, urine de moins en moins et concentre ses urines.

- *En cas de diabète insipide*, le malade continue à uriner malgré la privation d'eau et se déshydrate avec agitation, angoisse, perte de poids, tendance à la tachycardie et à l'hypotension. (Il ne faut pas attendre ces signes pour arrêter le test.)

SPERMOGRAMME

■ **Principe.** L'établissement du spermogramme permet d'étudier la spermatogenèse, la formation des spermatozoïdes par les tubes séminifères.

■ Technique

Après trois jours de continence le sperme est recueilli en totalité par masturbation au laboratoire. Il est impératif qu'il soit interprété par un biologiste habitué à cet examen.

■ Résultats (Pr David)

Volume de l'éjaculat 3,8 ml (1,8 à 5,7)
Concentration en spermatozoïdes 100 millions/ml (23 à 226 M/ml)

Total par éjaculat 324 M (71 à 790)
Mobilité 55 % (35 à 70 %)

Formes normales 50 % des formes mobiles (32 à 64 %).

■ Causes d'erreurs

- Continence trop courte < 3 j ou trop longue > 7 j.

- Variabilité individuelle d'un jour à l'autre.

- Anomalies du spermogramme dans les 3 mois qui suivent une forte fièvre.

- Prise de médicaments altérant la spermatogenèse. En pratique il faut toujours répéter cet examen 3 fois à 3 mois d'intervalle lorsqu'il est anormal.

■ Biochimie séminale

Peut indiquer le lieu d'une obstruction.

Le fructose marqueur de la physiologie des vésicules séminales.

Phosphatases acides et citrate marqueurs de la physiologie de la prostate.

Carnitine marqueur de la physiologie de l'épididyme.

■ Anomalies du spermogramme :

Le plus souvent les anomalies sont associées (oligo asthénospermie).

Oligospermie : moins de 20 M de spermatozoïdes.

Azoospermie : absence de spermatozoïdes.

Asthénospermie initiale (1 h) ou secondaire (4 h) mobilité diminuée.

Tératospermie : augmentation des formes anormales, elle peut être monomorphe ou non.

S.T.H. (Dosage de la)

■ **Principe.** La S.T.H. est intéressante à doser dans tous les processus d'hyper ou d'hypofonctionnement hypophysaire.

Le dosage radio-immunologique est seul utilisé.

■ **Échantillons.** La S.T.H. peut être dosée dans le plasma : 2 ml de plasma hépariné et congelé.

■ Résultats. Valeurs normales.

- **Dosages statiques.** Le taux de somatotrophine est exprimé en nanogrammes/ml (la référence est une S.T.H. dont 1 UI = 1 mg correspondant au standard international).

Normalement, le taux à jeun est de 0 à 10 ng/ml, généralement inférieur à 5 ng/ml.

Ce taux bas explique l'utilité des épreuves dynamiques.

- Épreuves dynamiques :

- *L'hyperglycémie provoquée* freine considérablement la sécrétion de S.T.H.

Le taux de S.T.H. < 5 ng/ml au bout d'une heure après charge en glucose.

Elle sera utile en cas de taux anormalement élevé (acromégalie par exemple).

- *Les stimulants de la sécrétion insulinaire :*

– Épreuve d'hypoglycémie provoquée par l'insuline. L'injection de 0,02 U/kg de poids provoque une augmentation de sécrétion de S.T.H. qui est maxima au bout d'une heure et atteint 5 fois son taux initial. Malheureusement cette épreuve peut être dangereuse.

– Épreuve de stimulation à l'arginine ou l'ornithine mieux à la lysine vasopressine.

La quantité et la voie d'administration de ces produits est variable suivant les laboratoires.

L'injection de L.V.P., ou la perfusion d'arginine, provoque une élévation significative de la sécrétion de S.T.H. chez le sujet normal.

■ En pathologie :

– *Acromégalie*. Le taux de S.T.H. est élevé à jeun mais de façon variable. En tous cas supérieur à 5 ng/ml.

Surtout, il est impossible d'obtenir un freinage par l'H.G.P. Le taux, une heure après glucose, est supérieur à 5 ng/ml.

C'est un test à la fois diagnostique et pronostique après intervention sur l'hypophyse (l'absence de retour à la normale peut signifier la continuation du processus).

– *Insuffisance antéhypophysaire*. Le taux de S.T.H. est indosable à jeun.

Les épreuves de stimulation provoquent une sécrétion négligeable ou insuffisante.

STIMULATION TESTICULAIRE (Épreuve de)

Il existe plusieurs techniques. Le principe consiste à utiliser les gonadotrophines chorioniques pour leurs propriétés LH, afin de stimuler le testicule.

■ *Test avec dosages urinaires*. Ce test est le plus anciennement pratiqué.

L'épreuve se déroulait sur trois jours.

Le jour 0, précédant l'épreuve, on recueillait la totalité des urines des 24 h pour y doser : 17-cétostéroïdes (17-CS), 17-hydroxycorticoïdes (17-OH), œstrogènes, créatinine.

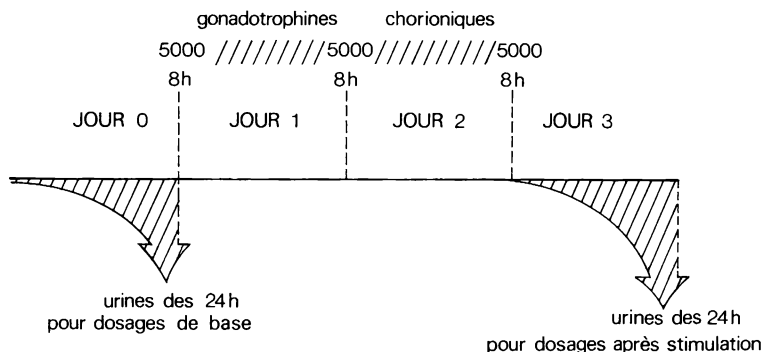


FIG. 124. – *Stimulation testiculaire par les gonadotrophines chorioniques (dosage urinaire).*

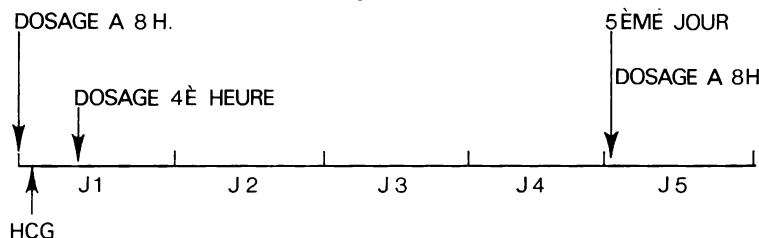


FIG. 125. – *Stimulation testiculaire par les gonadotrophines chorioniques (dosage plasmatique).*

Du jour 1 au jour 3 on injectait par voie intramusculaire, le matin, 5 000 unités de gonadotrophines chorioniques (ENDO ou I.S.H.) (soit 15 000 au total).

Le 3^e jour, on jetait les urines du réveil, puis on recueillait la totalité des urines des 24 heures pour y refaire les dosages déjà cités.

■ Test avec dosages plasmatiques

On dose la Δ_4 androsténédione, la testostérone et éventuellement l'œstradiol plasmatiques, avant le test, puis 4 heures et 4 jours après l'injection intramusculaire de gonadotrophines chorioniques 5 000 U chez l'adulte, 1 500 chez l'enfant. Le prélèvement à la 4^e heure étudie la réponse rapide et le prélèvement au 5^e jour étudie la réponse tardive.

Résultats normaux

Ce test a l'avantage de permettre la mise en évidence de la sécrétion secondaire de testostérone après la stimulation testiculaire. Normalement la testostérone s'élève de 50 à 200 %.

Pathologiques

Lors des déficits testiculaires primitifs il n'y a pas de réponse à la stimulation par les gonadotrophines chorioniques.

SYNACTHÈNE ^(R) IMMÉDIAT (Test au)

■ **Principe.** Test de stimulation de la corticosurrénale. Le *Synacthène* (tétracosactide) est un polypeptide qui possède les propriétés stimulantes de l'A.C.T.H. sur la corticosurrénale.

Il a donc le même intérêt que le test classique de Thorn, mais est plus rapide et plus facile à réaliser.

■ **Technique.** Le test se fait sur un sujet à jeun depuis 12 heures. Les médications doivent être arrêtées si possible l'avant-veille du test et au moins la veille (surtout les corticoïdes).

– A 8 h du matin : prélèvement de 10 ml de sang recueilli sur tube sec contenant de l'héparine en poudre, pour dosage du cortisol plasmatique.

Le prélèvement fait, on injecte par voie intramusculaire 0,25 mg de Synacthène ordinaire ou immédiat.

– A 8 h 30 (30 minutes après l'injection) : 2^e prélèvement pour dosage du cortisol plasmatique comme précédemment.

– A 9 h (1 heure après l'injection) : 3^e prélèvement pour dosage du cortisol plasmatique comme précédemment.

Note : il est important de faire ce test à 8 h du matin, car c'est le moment du nyctémère où le taux de cortisol plasmatique est le plus élevé.

■ Résultats. Valeur sémiologique :

– **Normalement**, réponse positive :

– Le taux de base du cortisol plasmatique (mesuré par fluorimétrie) est d'environ 15 à 18 μg pour 100 ml.

– Après stimulation par le Synacthène, le taux double au bout d'une demi-heure (30 à 36 μg p. 100 ml).

– **Anormalement** ; 3 types de réponse :

– **Réponse négative.** Le taux du cortisol plasmatique est bas au départ et ne s'élève que peu ou pas après *Synacthène*. Ce type de réponse s'observe dans les insuffisances surrénales par atteinte de la glande, quel qu'en soit le type.

– **Réponse faible ou insuffisante.** Ce type de réponse s'observe lorsque la surrénale a longtemps été « au repos » du fait d'une insuffisance en A.C.T.H. (d'origine organique ou provoquée par une corticothérapie prolongée).

– **Réponse exagérée.** Le taux de base du cortisol est élevé et double ou triple après stimulation. Ce type de réponse s'observe dans le syndrome de Cushing par hyperplasie surrénale.

SYNACTHÈNE ^(R) RETARD^{*} (Test au)

■ **Principe.** Ce test de stimulation corticosurrénale a remplacé le test classique de Thorn parce que plus simple.

Il permet en effet de remplacer la perfusion lente d'A.C.T.H. par voie intraveineuse, par une seule injection intramusculaire de *Synacthène retard*.

■ **Technique.** Le test se déroule sur deux jours.

– *Jour 1* : le malade vide sa vessie à 8 h

du matin et les urines sont jetées. Pendant 24 heures, la totalité des urines sont ensuite recueillies pour dosage des éliminations stéroïdiennes urinaires. (Voir plus loin pour dosages plasmatiques.)

- 17-cétostéroïdes,
- 17-OH-corticoïdes,
- Déhydroépiandrostérone,
- Prégnañdiol,
- Pregnanetriol,
- Créatinine.

- *Jour 2* : à 8 h du matin, le malade reçoit une injection intramusculaire de 1 mg de *Synacthène retard*.

Les urines sont ensuite recueillies pendant les 24 heures suivantes pour étudier les résultats de la stimulation.

■ Résultats :

- **Normalement** : *réponse positive*. Le chiffre de base des hormones éliminées dans les urines double après la stimulation.

- Anormalement :

- *Réponse négative*. Le taux hormonal déjà bas n'augmente que peu ou pas après *Synacthène*. Il s'agit d'une insuffisance surrénale périphérique.

- *Réponse explosive*. On peut observer une telle réponse lorsque les surrénales sont déjà hypersecrétantes.

■ **Variante**. Ce test peut être couplé à l'étude du cycle du cortisol plasmatique.

Le cortisol plasmatique peut être dosé à 8 h, 12 h, 19 h, 24 h.

- **Normalement**, le taux est maximum à 8 h du matin (15 µg/100 ml de plasma) et diminue jusqu'à 24 h.

- **Anormalement**, on peut avoir schématiquement :

- une absence d'élévation du cortisol plasmatique (insuffisance surrénale) ;

- des taux de base constamment élevés et une réponse exagérée (hyperplasie surrénale) ;

- des taux élevés, variables, répondant peu à la stimulation (tumeurs surrénales).

THYROGLOBULINE

La thyroglobuline est une glycoprotéine de poids moléculaire élevé (670 000 environ). Elle est synthétisée par les cellules thyroïdiennes puis est stockée dans la

colloïde des vésicules thyroïdiennes, dont elle forme la majeure partie.

Elle est dosable dans le sérum par méthode radio-immunologique. Sa valeur normale est < 20 ng/ml. Sa valeur pathologique varie de 50 à 500 ng/ml.

Elle est fréquemment élevée au cours du cancer thyroïdien, mais aussi au cours d'affections thyroïdiennes bénignes telles que thyroïdites subaiguës, maladie de Basedow, adénomes toxiques... de sorte que son dosage ne peut être considéré comme un élément de diagnostic préopératoire du cancer thyroïdien. Par contre son taux se normalise lorsque l'exérèse du cancer a été complète. *Son élévation permet de déceler l'apparition de récurrences locales, de métastases chez des malades déjà traités pour un cancer thyroïdien différencié. Il semble y avoir une bonne corrélation entre la masse tumorale et le taux de la thyroglobuline.*

THYROIDIENNES (HORMONES PLASMATIQUES) (Dosage des)

■ **But**. Le dosage des hormones thyroïdiennes plasmatiques vise essentiellement à faire le diagnostic de dysfonctionnement thyroïdien ou à surveiller un malade traité.

Le dosage des hormones thyroïdiennes permet d'apprécier l'état fonctionnel de la thyroïde.

1° Test de déplacement de la triiodothyronine in vitro (ou T3-test)

Ces méthodes plus anciennes sont nombreuses ; elles permettent une évaluation indirecte du taux d'hormones circulantes en précisant la capacité résiduelle de fixation des protéines de transport.

■ **Principe**. Rappelons que la T3 est fixée à l'état normal sur des protéines porteuses dont la principale est la thyroxine binding globulin ou T.B.G. Le principe consiste à apprécier in vitro le degré de saturation de cette protéine en ajoutant au sérum étudié une quantité déterminée de T3 marquée. Celle-ci se répartit en fractions liée et libre. Ces deux fractions sont séparées selon différentes

techniques : les hématies, utilisées initialement dans le test d'Hamolsky, ont été remplacées par des résines échangeuses d'ions.

■ **Résultats.** A l'état normal 30 à 40 % de T3 marquée reste libre. En cas d'hyperthyroïdie, plus de 40 %. En cas d'hypothyroïdie, moins de 30 %.

■ **Intérêt.** Cette épreuve a l'avantage de ne pas être perturbée par une surcharge iodée, de ne pas comporter d'administration de traceur radio actif ; elle peut donc être appliquée à l'enfant et à la femme enceinte.

■ **Limites :**

De nombreux facteurs sont susceptibles de modifier la concentration des protéines vectrices ou leur liaison avec les hormones thyroïdiennes. La T.B.G. est augmentée dans certaines affections congénitales, dans l'hypothyroïdie, sous l'effet des œstrogènes (au cours de la grossesse, lors de la prise d'œstroprogestatifs). La T.B.G. est diminuée dans l'hyperthyroïdie, sous l'effet des androgènes, des anabolisants, de la phénytoïne, chez les sujets dénutris, les cirrhotiques.

2° **Hormonémie thyroïdienne**

Les méthodes radio-immunologiques permettent de doser la thyroxine et la triiodothyronine circulantes. Les taux normaux sont :

- 4 à 12 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ pour la thyroxine,
- 60 à 180 $\text{ng}/100\text{ ml}$ pour la triiodothyronine.

3° **Indice de thyroxine libre (I.T.L.)**

■ **Principe.** La thyroxine libre, non liée à ses protéines vectrices, ne représente que 0,1 % de la thyroxine totale, mais elle joue un rôle essentiel car elle seule est active au niveau des récepteurs. Son dosage n'étant pas encore réalisable en routine, elle est appréciée directement par l'indice de thyroxine libre ; cet indice correspond au produit de la valeur du test de déplacement de la T3 in vitro par le taux de thyroxinémie.

■ **Résultats :**

Normal I.T.L. = 1,2 à 4,6

Anormal I.T.L. < 1, 2 dans l'hypothyroïdie, > 4,8 dans l'hyperthyroïdie.

Ce test est un reflet fidèle du taux de thyroxine libre. En cas de grossesse, la T.B.G. et la T4 sont augmentées à l'état physiologique, le T3-test est diminué, mais l'indice de thyroxine libre, produit du taux de T4 par T3-test, est normal. C'est souligner l'intérêt de la mesure de cet indice dans différentes circonstances, notamment au cours de la grossesse.

T.R.H. (Thyrotropin Releasing Hormone) (Test à la)

■ **But.** La T.R.H. (*Protireline*^(R)) est une hormone d'origine hypothalamique qui stimule la T.S.H. et la prolactine hypophysaires et permet ainsi d'étudier la réponse de celle-ci au cours des maladies hypothalamo-hypophysaires et thyroïdiennes.

■ **Technique.** On dose la T.S.H. hypophysaire par méthode radio-immunologique à l'état basal puis 20, 30, 45 et 60 minutes après l'injection intraveineuse de 200 μg de T.R.H.

Les prélèvements sanguins doivent être conservés à + 4 °C si le dosage est réalisé dans les 48 heures, ou à -20 °C s'il est effectué plus tard.

■ **Résultats normaux.** La valeur moyenne de la T.S.H. hypophysaire est de 0 à 3 $\mu\text{U}/\text{ml}$ au repos. Sous T.R.H., elle s'élève pour atteindre des taux compris entre 8 et 20 $\mu\text{U}/\text{ml}$ à la 30^e minute. Les taux sont redevenus normaux à la 120^e minute.

Exceptionnellement, en l'absence de toute pathologie, l'ascension de T.S.H. peut être faible ou nulle.

■ **A l'état pathologique :**

- **Dans les maladies thyroïdiennes :**

- *L'hyperthyroïdie*, qu'elle soit due à un adénome toxique ou à une hyperthyroïdie diffuse, s'accompagne d'une absence totale de réponse car l'excès d'hormones thyroïdiennes circulantes bloque la sécrétion hypophysaire de T.S.H.

La sensibilité de ce test est très grande, et permet le diagnostic des hyperthyroïdies frustes.

– *Le myxoedème*. Le taux de T.S.H. basale est élevé puisqu'il n'y a pas d'hormones thyroïdiennes en quantité suffisante pour freiner l'hypophyse. Sous T.R.H., ce taux s'élève de façon explosive. Le test est surtout utile dans les formes frustes : une élévation dépassant $30 \mu\text{U/ml}$ à la 30^e minute du test signe en pratique une hypothyroïdie. De plus, le taux ne revient pas à la normale à la 120^e minute.

– *La surveillance des maladies thyroïdiennes traitées* : une hypothyroïdie traitée s'accompagne d'un retour à la normale du test à la T.R.H.

Par contre, une hyperthyroïdie peut longtemps s'accompagner d'un test pathologique.

– *Dans les maladies hypothalamo-hypophysaires* : le test à la T.R.H. a permis de distinguer des déficits hypophysaires et hypothalamiques. Dans les premiers, le test est négatif alors qu'il entraîne une réponse de la T.S.H. lorsque le déficit est hypothalamique. En pratique, ce test est souvent en défaut.

– *Dans les aménorrhées-galactorrhées* : La T.R.H. permet de libérer, outre la T.S.H., la prolactine.

Ainsi, les dosages de prolactine avant injection et aux temps de 0, 30, 60, 120, 180 minutes permettent d'explorer la sécrétion de cette hormone.

Les adénomes à prolactine sont, en effet, peu sensibles à l'action de la T.R.H. et les taux de base, déjà élevés, n'augmentent que peu, après stimulation.

■ **Contre-indication** : la grossesse.

■ **Incidents-accidents** : céphalées, flushes, nausées, vertiges, miction impérieuse. Ces phénomènes sont passagers. Une légère somnolence peut être prolongée.

TRIGLYCÉRIDES

Les triglycérides sont des composés lipidiques formés d'un glycérol et de trois acides gras.

■ **L'origine des triglycérides circulants** est double : alimentaire (post-prandiale), par synthèse hépatique (inter-prandiale).

– *Transport* principalement dans deux types de particules : chylomicron (post-prandial), VLDL pré- β -lipoprotéines (interprandial).

– *Taux circulant* : 0,5 à 1,5 g/l ou 0,6 à 1,7 mmol/l.

– *Captation* :

– au niveau du tissu adipeux grâce à la lipoprotéine lipase,

– au niveau du foie par la lipase hépatique.

– *Méthodes de dosage* :

– identification des chylomicrons par décantation spontanée du sérum pendant 24 h dans le réfrigérateur. Les chylomicrons remontent au sommet du tube,

– mesure colorimétrique du glycérol libéré par hydrolyse alcaline, après avoir éliminé les phospholipides, soit par méthode colorimétrique, soit par méthode enzymatique.

■ **Causes des hypertriglycéridémies**

– *Secondaires*

a) diabète sucré

b) hépatites aiguës souvent alcooliques, cirrhes,

c) iatrogène œstrogènes per os

d) grossesse

e) maladies rénales et hémodialyse

f) glycogénose hépatique

g) syndrome de Cushing et traitement corticoïde

– idiopathiques

– hyperchylomicronémie (type I), par déficit en lipoprotéine lipase

– endogène Type IV

– dépendant des hydrates de carbone,

– dépendant de l'alcool,

– dépendant d'une surcharge pondérale,

– exogène et endogène type V.

T.S.H. (Dosage de la)

■ **Principe**. Le dosage de l'hormone thyroïdienne est intéressant dans tous les processus d'hyper et d'hypothyroïdie. Seule la méthode radio-immunologique (voir p. 473) est utilisée en pratique.

■ **Échantillons**. Le dosage se fait sur 2 ml de plasma ou de sang hépariné centrifugé et congelé.

■ **Valeurs normales.** $\leq 5 \mu\text{UI/ml}$.

■ **En pathologie :**

Dans l'hypopituitarisme, le taux de T.S.H. est en général très faible ≤ 5 .

Dans les insuffisances thyroïdiennes périphériques, le taux est élevé.

Dans la maladie de Basedow et les autres hyperthyroïdies les taux sont effondrés.

WERNER (Test de)

■ **Principe.** Test de freinage de la thyroïde.

Ce test consistait à mesurer la fixation d'iode radioactif par la thyroïde avant et après freinage par de la triiodothyronine.

■ **Technique :**

– **Jour 1 :** une première courbe de

fixation à l' ^{131}I (avec scintigraphie éventuelle).

– **Pendant les 5 jours suivants**, le sujet absorbe de la l-triiodothyronine (l-T_3) sous forme de *Cynomel* comprimés à $25 \mu\text{g}$) à la dose de $100 \mu\text{g}$ par 24 heures, soit 4 comprimés répartis à raison de un toutes les 6 heures.

– **Le 7^e jour :** une deuxième courbe de fixation à l' ^{131}I .

■ **Résultats :**

– **Normalement.** La triiodothyronine freine la T.S.H. endogène et provoque une chute de la deuxième courbe de fixation qui est inférieure de 50 % à la première.

– **Anormalement :** Absence de freinage au cours des hyperthyroïdes.

ANNEXES

SUBSTANCES DOSABLES DANS LE SANG

SUBSTANCES	UNITÉS S.I.	FACTEURS DE CONVERSION	UNITÉS CONVENTIONNELLES
ACÉTONE	V. corps cétoniques		
ACIDES GRAS LIBRES	0,18-0,70 mmol/l	$\times 0,284$ $\xrightarrow{\hspace{1cm}}$ $3,52 \times$	0,05-0,20 g/l
ACIDE LACTIQUE	1-1,8 mmol/l	$\times 90,1$ $\xrightarrow{\hspace{1cm}}$ $0,011 \times$	90-160 mg/l
ACIDE PYRUVIQUE	0,03-0,11 mmol/l	$\times 88,1$ $\xrightarrow{\hspace{1cm}}$ $0,011 \times$	3-10 mg/l
ACIDE URIQUE	180-400 μ mol/l	$\times 0,168$ $\xrightarrow{\hspace{1cm}}$ $5,95 \times$	30-65 mg/l
ACTH	4,4-11 pmol/l	$\times 4,541$ $\xrightarrow{\hspace{1cm}}$ $0,22 \times$	20-50 pg/ml
ALDOLASE			< 3,1 U/l à 25°
ALDOSTÉRONE			
— couché	80-165 pmol/l	$\times 0,36$ $\xrightarrow{\hspace{1cm}}$ $2,78 \times$	30-60 ng/l
— debout	300-500 pmol/l		110-180 μ g/l
CALCITONINE			< 80 ng/l
CALCIUM	2,35-2,65 μ mol/l	$\times 40,1$ $\xrightarrow{\hspace{1cm}}$ $0,025 \times$	95-105 mg/l
— ionisé	1,12-1,38 mmol/l	"	45-55 mg/l

SUBSTANCES	UNITÉS S.I.	FACTEURS DE CONVERSION	UNITÉS CONVENTIONNELLES
CHOLESTÉROL	3,8-6,5 mmol/l	$\times 0,387$ $\xrightarrow{\quad}$ $\xleftarrow{\quad}$ 2,59 $\times$	1,5-2,5 g/l
— cholestérol-HDL	0,9-1,5 mmol/l	"	0,35-0,60 g/l
— cholestérol-LDL	3,1-4,4 mmol/l	"	1,20-1,70 g/l
— cholestérol-VLDL	0,15-0,30 mmol/l	"	0,05-0,12 g/l
CHOLESTÉROL ESTÉRIFIÉ (coefficient)	0,60-0,75	$\times 10^2$ $\xrightarrow{\quad}$ $\xleftarrow{\quad}$ $10^{-2} \times$	60-75 %
CO ₂ total	25-19 mmol/l	$\times 2,23$ $\xrightarrow{\quad}$ $\xleftarrow{\quad}$ 0,448 $\times$	56-65 vol. %
CORPS CÉTONIQUES (en acétone)	0,17-0,85 mmol/l	$\times 58$ $\xrightarrow{\quad}$ $\xleftarrow{\quad}$ 0,017 $\times$	10-50 mg/l
CORTISOL			
— 8 H	140-690 nmol/l	$\times 0,036$ $\xrightarrow{\quad}$ $\xleftarrow{\quad}$ 27,6 $\times$	5-25 μ g/100 ml
— 16H	55-500 nmol/l		2-18 μ g/100 ml
CRÉATININE	62-125 μ mol/l	$\times 0,113$ $\xrightarrow{\quad}$ $\xleftarrow{\quad}$ 8,85 $\times$	7-14 mq/l
DÉSOXYCORTICOS- TÉRONE	120-485 pmol/l	$\times 0,33$ $\xrightarrow{\quad}$ $\xleftarrow{\quad}$ 3,03 $\times$	40-160 ng/l
FER	13-25 μ mol/l	$\times 5,585$ $\xrightarrow{\quad}$ $\xleftarrow{\quad}$ 0,179 $\times$	70-140 μ g/100 ml
— Capacité totale de fixation	45-72 μ mol/l	$\times 5,585$ $\xrightarrow{\quad}$ $\xleftarrow{\quad}$ 0,179 $\times$	250-400 μ g/100 ml
— Coefficient de saturation	0,23-0,43	$\times 10^2$ $\xrightarrow{\quad}$ $\xleftarrow{\quad}$ $10^{-2} \times$	23-43 %

SUBSTANCES	UNITÉS S.I.	FACTEURS DE CONVERSION	UNITÉS CONVENTIONNELLES
FERRITINE			< 300 μ q/l
FSH			
- ♂			0,8-4,4 UI/l
- ♀ phase folliculaire			1,3-4,4 UI/l
pic ovulatoire			6,4-9,2 UI/l
phase lutéale			1,1-2,8 UI/l
GLUCOSE	4-5,5 mmol/l	$\begin{array}{c} \times 0,18 \\ \hline 5,56 \times \end{array}$	0,70-1,00 g/l
INSULINE	43-187 pmol/l	$\begin{array}{c} \times 0,139 \\ \hline 7,19 \times \end{array}$	6-26 μ U/ml
- sous charge glucidique	< 1 078 pmol/l		< 150 μ U/ml
INDEX DE THYROXINE LIBRE	V. Thyroïde		
LH			
- ♂			0,5-5 UI/l
- ♀ phase folliculaire			0,5-5 UI/l
pic ovulatoire			16-40 UI/l
phase lutéale			0,5-5 UI/l
MAGNÉSIUM			
- sérique	0,75-1 mmol/l	$\begin{array}{c} \times 24,3 \\ \hline 0,041 \times \end{array}$	18-25 mg/l
- globulaire	1,85-2,50 mmol/l		45-60 mg/l
ŒSTRADIOL			
- ♂	0,05-0,11 nmol/l	$\begin{array}{c} \times 272,4 \\ \hline 0,0037 \times \end{array}$	15-30 nq/l
- ♀ 8 ^e jour du cycle	0,11-0,75 nmol/l		30-205 ng/l
Pic ovulatoire	1,10-3,0 nmol/l		300-800 μ g/l
5 ^e jour plateau thermique	0,45-1,50 nmol/l		120-400 ng/l
Grossesse 0-4 semaines	moy. 2 nmol/l		550 ng/l
20 semaines	moy. 25 nmol/l		7 000 ng/l
36-40 semaines	moy. 70 nmol/l		19 000 ng/l

SUBSTANCES	UNITÉS S.I.	FACTEURS DE CONVERSION	UNITÉS CONVENTIONNELLES
CESTRIOL			
- ♂	< 0,09 nmol/l	$\frac{\times 288,4}{0,0035 \times}$	< 25 nq/l
- ♀ 8 ^e jour du cycle	< 0,09 nmol/l		< 25 ng/l
Pic ovulatoire	"		"
5 ^e jour plateau thermique	"		"
Grossesse 20 semaines	moy. 8 nmol/l		2 300 ng/l
36-40 semaines	moy. 43 nmol/l		12 400 ng/l
PARATHORMONE	< 0,8 µg/l		< 0,8 ng/ml
pH sang artériel	7,38-7,45		7,38-7,45
sang veineux	7,36-7,42		7,36-7,42
POTASSIUM	3,6-4,8 mmol/l	$\frac{\times 1}{1 \times}$	3,6-4,8 mEq/l
PROGESTÉRONE			
- ♂	0,16-2,7 nmol/l	$\frac{\times 0,314}{3,184 \times}$	0,05-0,85 µg/l
- ♀ phase folliculaire	0,32-2,5 nmol/l		0,10-0,8 µg/l
phase lutéale	10-85 nmol/l		3-27 µg/l
Grossesse 0-4 semaines	moy. 63 nmol/l		20 µg/l
20 semaines	moy. 170 nmol/l		54 µg/l
36-40 semaines	moy. 350 nmol/l		110 µg/l
PROLACTINE	0,08-0,6 nmol/l	$\frac{\times 25}{0,04 \times}$	2-15 ng/l
RÉNINE			
- couché	0,10-0,30 pmol/l/s	$\frac{\times 4,69}{0,213 \times}$	0,5-1,5 mg/l/h
- debout	0,50-0,70 pmol/l/s		2,3-3,3 ml/h
RÉSERVE ALCALINE	V. CO ₂ total		
RÉSISTANCE GLOBULAIRE			
- hémolyse initiale			dans NaCl 4,5 g ‰
- hémolyse totale			dans NaCl 3 g ‰

SUBSTANCES	UNITÉS S.I.	FACTEURS DE CONVERSION	UNITÉS CONVENTIONNELLES
RÉTICULOCYTES	0,5-1,5 $\times 10^{-2}$ /GR (soit 20-80 $\times 10^9$ /l)	$\times 10^2$ $\xrightarrow{\quad}$ $10^{-2} \times$	0,5-1,5 % G.R.
SÉROTONINE	0,57-1,70 $\mu\text{mol/l}$	$\times 176$ $\xrightarrow{\quad}$ $0,0057 \times$	100-300 $\mu\text{g/l}$
SIDÉROPHILINE	V. transférine		
SODIUM	136-144 mmol/l	$\times 1$ $\xrightarrow{\quad}$ $1 \times$	134-144 mEq/l
STH = GH (hormone de croissance)	< 233 pmol/l	$\times 0,022$ $\xrightarrow{\quad}$ $45,4 \times$	< 5 ng/l
THYROÏDE (Exploration de la)			
- T ₃ = Triiodothyronine	1,5-2,8 nmol/l	$\times 0,651$ $\xrightarrow{\quad}$ $1,536 \times$	60 à 180 ng/100 ml
- T ₄ = Thyroxine	65-140 nmol/l	$\times 0,078$ $\xrightarrow{\quad}$ $12,87 \times$	5-11 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$
- ITL = Index de Thyroxine libre	13-51 pmol/l	"	1-4 mg/100 ml
- TSH			0-10 mU/l
TRANSFERRINE			1,8-3,4 g/l
TRIGLYCÉRIDES	0,45-1,5 mmol/l	$\times 0,875$ $\xrightarrow{\quad}$ $1,143 \times$	0,4-1,3 g/l
URÉE	2,5-7 mmol/l	$\times 0,06$ $\xrightarrow{\quad}$ $16,67 \times$	0,15-0,42 g/l

SUBSTANCES DOSABLES DANS LES URINES

SUBSTANCES	UNITÉS S.I.	FACTEURS DE CONVERSION	UNITÉS CONVENTIONNELLES
ACIDE 5-HYDROXY-INDOLACÉTIQUE (5HIAA)	16-42 $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$	$\times 0,191$ $\xrightarrow{\quad}$ $\xleftarrow{\quad}$ 5,24 $\times$	3-8 mg/24 h
ACIDE URIQUE	1,8-4,0 mmol/24 h	$\times 0,168$ $\xrightarrow{\quad}$ $\xleftarrow{\quad}$ 5,95 $\times$	0,3-0,65 g/24 h
ACIDE VANYLMAN-DÉLIQUE (VMA)	5-35 $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$	$\times 0,198$ $\xrightarrow{\quad}$ $\xleftarrow{\quad}$ 5,05 $\times$	1-7 mg/24 h
ADRÉNALINE	V. catécholamines		
ALDOSTÉRONE	14-42 nmol/24 h	$\times 0,36$ $\xrightarrow{\quad}$ $\xleftarrow{\quad}$ 2,78 $\times$	5-15 $\mu\text{g}/24 \text{ h}$
AMYLASE			<400 U. Caraway
CALCIUM	2,5-7,5 mmol/24 h	$\times 40,1$ $\xrightarrow{\quad}$ $\xleftarrow{\quad}$ 0,025 $\times$	100-300 mg/24 h
CATÉCHOLAMINES	2-5 $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$	$\times 183$ $\xrightarrow{\quad}$ $\xleftarrow{\quad}$ 0,0055 $\times$	360-900 $\mu\text{g}/24 \text{ h}$
- ADRÉNALINE	11-65 nmol/24 h	$\times 0,183$ $\xrightarrow{\quad}$ $\xleftarrow{\quad}$ 5,46 $\times$	2-12 $\mu\text{g}/24 \text{ h}$
- NORADRÉNALINE	70-300 nmol/24 h	$\times 0,169$ $\xrightarrow{\quad}$ $\xleftarrow{\quad}$ 5,92 $\times$	12-50 $\mu\text{g}/24 \text{ h}$
- MÉTANÉPHRINE	0,55-2,45 $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$	$\times 183$ $\xrightarrow{\quad}$ $\xleftarrow{\quad}$ 0,0055 $\times$	100-450 $\mu\text{g}/24 \text{ h}$
17-CÉTOSTÉROÏDES			
- ♂	30-52 $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$	$\times 0,288$ $\xrightarrow{\quad}$ $\xleftarrow{\quad}$ 3,47 $\times$	9-15 mg/24 h
- ♀	20-35 $\mu\text{mol}/24 \text{ h}$		6-10 mg/24 h

SUBSTANCES	UNITÉS S.I.	FACTEURS DE CONVERSION	UNITÉS CONVENTIONNELLES
TÉTRAHYDROAL-DOSTÉRONE (THA)	80-140 nmol/24 h	$\times 0,364$ $\xrightarrow{\hspace{1cm}}$ $2,75 \times$	30-50 $\mu\text{g}/24 \text{ h}$
UROPORPHYRINES	≤ 50 nmol/24 h	$\times 0,831$ $\xrightarrow{\hspace{1cm}}$ $1,204 \times$	$\leq 40 \mu\text{g}/24 \text{ h}$
VMA	V. acide vanylmandélique		

INDEX ALPHABÉTIQUE DES MATIÈRES

A

A.B.P. (Androgen Binding Protein), 366
 Acétest, 229
 Acide vanil-mandélique, 351
 Acidocétose diabétique, 238
 – débutante, 239
 Acidose lactique, 249
 Acromégalie, 34
 Activité rénine du plasma, 324, 491
 A.C.T.H., 22
 – (Dosage), 495
 Addison (Maladie de), 335
 Adénome hypophysaire, 48
 – parathyroïdien, 181
 – surrénalien, 316
 – toxique, 111, 119
 A.D.H. (Hormone antidiurétique), 68
 – (Carences en), 76
 – (Dosage), 494
 Adrénaline, 202
 Age osseux, 64
 Agénésie thyroïdienne, 137
 Aldostérone (Dosage), 494
 Amaigrissement, 473
 Aménorrhées, 415
 A.M.P. cyclique, 10, 177
 – (Dosage), 495
 Androgènes (Ovariens), 409
 – surrénaux, 303
 – (Dosage), 495
 Anorexie mentale, 473
 Antéhypophyse, 22
 Anticorps antithyroïdiens, 496
 Antidiurétique (Hormone), 68
 Antigène H.Y., 372
 Antithyroïdiens de synthèse, 114

Artériopathies diabétiques, 59
 A.T.S., 114
Autoclix, 228
Autolet, 228
Avlocardyl, 114
 Azoospermies, 395

B

Babinski Froëlich (Syndrome de), 389
 Barr (Test de), 379
 Basedow (Maladie de), 99
 Bêta bloquants, 114
 Bêta-Lipotropine, 24
 Bonnevie-Ulrich (Syndrome de), 389
 Bullose diabétique, 278

C

C-peptide (v. Peptide)
 C.O.M.T. (Catechol-O-méthyl transfé-
 rase), 351
 Calcémie, 168
 Cancer à stroma amyloïde, 156
 – de la thyroïde, 152
 – médullaire thyroïdien, 156
 Caractères sexuels secondaires, 375
 Cardiothyroïses, 107
 Caroténodermies, 279
 Cartographie thyroïdienne, 150, 496
 Catécholamines, 348
 – (Dosage), 497
 Cétoniques (Acides), 498
 Chlorothiazide (Test), 73
 Cholestérol, 478
 – (Dosage), 499
 Chvostek (Signe de), 184

Chylomicrons, 476
 Clairance de l'eau libre, 69, 505
 Clinitest, 228
 Clomifène (Test au), 499
 Clofibrate, 490
 Coma acidocétosique, 58
 – hyperosmolaire, 246
 – hypoglycémique, 292
 – hypopituitaire 56
 – myxoédémateux, 127, 130
 Conn (Régime de), 293, 500
 – (Syndrome de), 320, 325
 Cortico-surrénalome 317
 Corticostéroïdes (Dosage), 500
 Corticosurrénales, 303
 Cortisol, 303
 – libre urinaire, 504
 Craniopharyngiome, 61
 Crétinisme endémique, 148
 C.R.F. (Corticotropin releasing factor), 19
 Croissance (Troubles de la), 449
 Cryptorchidie, 386
 Cushing (Maladie de), 316
 – (Syndrome de), 60, 311

D

De Quervain (Thyroïdite de), 141
 Debré-Fibiger (Syndrome de), 329
Dédrogyl, 186
 Dénutrition, 471
 Dermopathie diabétique, 277
Dextrostix, 228
 D.H.T., 369
 Diabète de l'enfant, 232
 – instable, 232
 – insulino-résistant, 232
 – de la maturité, 233
 – et grossesse, 280
 – gras, 233
 – insipide, 71
 – insulino-dépendant, 205, 218, 237
 – non pléthorique, 236
 – sucré, 191
 – (Acidocétose), 238
 – (Artériopathie), 254
 – (Coma acidocétosique), 240
 – (Complications cutanées), 276
 – (Complications neurologiques), 263
 – (Complications oculaires), 258
 – (Complications rénales), 269
 – (Complications), 253
 – (Déséquilibre), 231
 – (Examen clinique), 212

– (Gangrènes), 256
 – (H.T.A.), 257
 – (Phéochromocytome), 360
 – non insulino-dépendant et grossesse, 281
 Diazoxide (*Proglacem*), 301
 Dihydrotestostérone (v. D.H.T.)
Dibenzylène, 362
 Dopaminergique (Système), 6
 Dysgénésie osseuse 135

E

Eau libre, 69
 – (Clairance), 505
 Endocrinien (Système), 2
 Endocriniens (Axes), 3, 10
 Endorphines, 24
 Enképhalines, 24
 Equivalents glucidiques, 223
 Erythrasma diabétique, 278
 Eunuchoidie, 378
 Eunuques fertiles (Syndrome des), 389
 Excès staturaux, 455
 Exophtalmie (Basedow), 102, 109

F

Fénofibrate (*Lipanthyl*), 490
 Fixation thyroïdienne, 506
Fonlipol, 491
 Frédérickson (Classification de), 479
 Freinage surrénal, 507
 F.S.H., 25, 373, 413
 – (Dosage), 508

G

Gangrènes (Diabète), 256
 Gérontoxon, 483
 Giganto-acromégalie, 455
 Glomérulopathie diabétique, 271
 Glucagon, 202, 300
 Glucocorticoïdes, 303
 Glucophage, 237
 Glycémie (Dosage), 509
 Glycosurie (Dosage de la), 510
 Goître, 93
 – endémique, 147
 – lingual, 132
 G.M.N.H.T. (Goître multimodulaire hétérogène toxique), 111, 119
 Goîtres simples, 145
 Granulome annulaire, 278
 Grossesse (d'une diabétique), 280

Gynécomasties, 401

H

Hyperglycémie provoquée par voie orale
(v. H.G.P.O.)*Hæmoglukotest*, 228

Hashimoto (Thyroïdite de), 143

HbAlc, 511

H.C.G. (Dosage), 512

H.D.L., 478

Hémianopsie bitemporale, 42

Hémochromatose, 221, 340

Hémoglobine glycosylée, 511

H.G.P.O., 216, 513

Hirsutisme, 433

Hormones (Généralités), 1, 4, 8, 12

– thyroïdiennes, 531

Hormonogénèse thyroïdienne, 120, 132

Hydroxylase (11 Bêta), 333

– (21), 329

– surrénaliennes, 328

Hyperaldostéronisme, 320

Hypercholestérolémie, 480

Hyperchylomicronémie, 486

Hypercorticisme androgénique, 327

– paranéoplasique, 318

Hyperglycémie provoquée par voie IV,
513

Hyperglycémiant (Système), 202

Hyperlipidémies, 476

Hyperosmolarité, 246

Hyperparathyroïdie, 172

Hyperprolactinémie, 45

Hypersécrétion antéhypophysaire, 34

Hypertension artérielle diabétique, 257

Hyperthyroïdie par surcharge iodée, 112

Hyperthyroïdies, 98

Hypertriglicéridémie, 479

Hypoglycémies de l'adulte, 289

– fonctionnelles, 297

– provoquées, 298

– diabétiques, 229

– et grossesse, 282

Hypogonadisme, 374

Hypoparathyroïdie, 182

Hypophysaire (Adénome), 47, 48

– (Nécrose), 57

Hypopituitarisme (v. insuffisance anté-
hypophysaire)

Hypothalamus, 18

Hypothyroïdies congénitales, 137

Hypothyroïdies, 119, 451

– de l'adulte, 131

I

I.A.H. (Insuffisance antéhypophysaire), 49

– (enfant), 63

I.D.L., 476

Infections pyélorénales, 273

Insuffisance rénale (diabétique), 276

– surrénale, 83, 335

– – aiguë, 345

– – lente, 335

Insuline, 192

Insulinémie, 197, 219, 294

– (Dosage), 516

Insulines (Traitement), 224

Intolérance au glucose, 210

Iode radio-actif (v. I.R.A.)

Iodémie, 517

Iodures (Chasse des), 518

Iodurie, 517

I.R.A. (Courbe de fixation), 106, 506

– (Traitement par), 118

K

Kallmann de Morsier (Syndrome de),
388*Kétodiabur*, 228*Kétodistix*, 228

Klinefelter (Syndrome de), 380, 403

L

Laron (Nanisme de), 65

Laurence Moon Biedl (Syndrome de), 389,
463

L.D.L., 478

Ledermycine, 84

L.H., 26, 371, 413

– (Dosage), 518

L.H.-R.H. (v. L.R.H.)

Lipanthyl, 490, 491

Lipavlon (Test), 73

Lipides totaux (Dosage), 520

Lipodystrophies, 279

Lorentz (Formule de), 458

L.R.H., 18

L.R.H. (Test), 55, 519

Lugol (Solution de), 114

Lust (Signe de), 184

Lutométradiol, 431

M

M.A.O., 351

Maigreurs, 471
 Mal perforant plantaire, 266
 Marfan (Syndrome de), 456
 Médullosurrénale, 348
 Ménopause, 428
 Métabolisme de base, 520
 Méthoxylés (Dérivés), 361
 Métopirone (Test à la), 520
 Micro-anévrysmes, 260
 Microangiopathie, 204
 M.I.F., 19
 Minéralocorticoïdes, 303
 Mononévrite diabétique, 264
 Morphogramme, 376
 M.S.H., 23
 Mycoses (diabétiques), 278
 Myxœdème, 121
 – de l'enfant, 133

N

Nanisme de Laron, 65
 Nécrobiose lipoidique, 278
 Nécrose hypophysaire, 57
 – papillaires, 274
 Nelson (Syndrome de), 60
Néo-mercazole, 114
 Néphroangiosclérose, 272
 Neurohormones, 18
 Neuropathie végétative, 269
 Nodules thyroïdiens, 149
 Noonan (Syndrome de), 389
 Noradrénergique (Système), 6

O

Obésité, 458
Oestrogel, 431
 Oestrogènes, 408
 – (Dosage), 521
 Oligoasthénospermies, 397
OP'DDD, 319
Orgamétil, 431
 Ovaires, 407

P

Pancréatite, 221
 Parathormone (v. P.T.H.)
 Peptide C, 193
 – (Dosage), 523
 Phéochromocytome, 221, 355
 Phosphore (Métabolisme du), 170
 Pied diabétique, 266

P.I.F., 19, 32
 Polynévrite diabétique, 265
 Polyzoospermies, 398
 Post-hypophyse, 67
 – (Test), 523
 Potomanie, 75
 Prader (Stades de), 330
 Pregnanediol (Dosage), 524
 Progestérone, 409
 – (Dosage), 524
 Proinsuline, 194
 Prolactine, 30
 – (Adénome), 47
 – (Dosage), 524
 Prurit diabétique, 277
 Pseudo-hermaphroditismes masculins, 378, 391
 P.T.H. (Parathormone), 165
 – (Tests de freinage), 178
 Puberté, 441
 – précoce, 446
 Pyélonéphrites, 273

Q

Quérido (Test de), 525

R

Radio-immunologie (Dosages), 525
 Récepteurs Alpha, 353
 – Bêta, 353
 Réflexogramme achilléen, 527
 Régime hypocalorique, 465
 Régitine, 362
 Rénine (Activité plasmatique), 324
 Restriction en sel, 81
 – – – (Test), 73
 – hydrique, 72, 81, 527
 Retard de croissance, 449
 – pubertaires, 447
 Rétinite proliférante, 260
 Rétinopathie diabétique, 258
 Rétrocontrôle, 5, 20
 Riedel (Thyroïdite de), 145
 Robinson (Test de), 53
 Rubéose diabétique, 277

S

S.I.A.D.H. (Syndrome de sécrétion inappropriée au A.D.H.), 77
 S.B.G., 434
 Schwartz-Bartter (Syndrome de), 77

Selle turcique vide, 60
 Sheehan (Syndrome de), 57
 Sipple (Syndrome de), 159
 Somathormone (v. S.T.H.)
 Somatostatine, 199
 Spasmophilie, 187
 Spermatogenèse, 372
 Spermogramme, 528
 S.R.I.F. (Somatostatine releasing inhibiting factor), 19
 Stein-Leventhal (Syndrome de), 419
 Steinert (Syndrome de), 386
 Stérilité, 393
Stérogyl, 186
 S.T.H., 27, 203
 – (Actions), 35
 – (Dosage), 528
 Stimulation testiculaire, 529
 Streptozotocine, 301
 Surcharge en eau, 504
 – en sel, 81
 Syndrome de Babinski Froëlich, 389
 – – Bonnevie Ullrich, 389
 – – Cushing (v. Cushing)
 – – Eunuques fertiles, 389
 – – Kallmann de Morsier, 388
 – – Klinefelter, 380, 403
 – – Laurence-Moon-Biedl, 389
 – – Marfan, 456
 – – Noonan, 389
 – – Schwartz-Bartter (v. Schwartz-Bartter)
 – – Sheehan (v. Sheehan)
 – – Sipple, 159
 – – Stein Leventhal, 419
 – – Steinert, 386
 – – Turner, 422
 Synacthène (Test), 529, 530

T

T3 (Triiodothyronine), 88, 130
 T4 (Tétraiodothyronine), 88, 130
 Tanner (Stades de), 442
 T.B.G., 90
 T.B.P.A., 90
 T.E.B.G., 434
 Tégréto (Test), 73
 Testicule féminisant, 392

Testicules, 366, 375
 Testostérone, 367
 Tétanie, 183
 Thyroglobuline, 160
 Thyroïde, 87
 Thyroïdite de Hashimoto, 143
 – subaiguë, 141
 – (de Quervain), 141
 Thyroïdites, 129, 139
 Thyrotoxicose factice, 112
 Thyrotoxicose (v. Hyperthyroïdie)
 Thyroxine (v. T4)
 Tiadénol (v. Fonlipol)
Trandate, 363
 T.R.H., 18, 532
 – (Test), 55, 106
 Triglycérides, 478
 – (Dosage), 533
 Triiodothyronine (v. T3)
 Trousseau (Signe de), 184
 T.S.H., 22
 Tumeurs de l'ovaire, 425
 – hypothalamo-hypophysaires, 58
 – langerhansiennes, 295
 Turner (Coefficient de), 294
 – (Syndrome de), 422
 Tyrosines, 88

U

Utrogestan, 431

V

Varicocèles, 397
 Virilisation surrénalienne, 331
 Vitamine D, 186
 V.L.D.L., 476
 V.M.A. (Dosage), 498
 V.M.A. (v. Acide vanil-mandélique)

W

Werner (Test de), 533

X

Xanthomatoses diabétiques, 279
 Xanthomes, 483

COLLECTION ABRÉGÉS DE MÉDECINE

- Acupuncture**, par J.-F. Borsarello.
- Anatomie générale**, par J.-P. Chevrel. J.-P. Guéraud et J.-B. Lévy.
- Andrologie**, par H. De Tourris. M. Le Guillou et Ch. Bocquentin.
- Antibiothérapie**, par J. Duval et Cl.-J. Soussy.
- Biochimie médicale**, par P. Boulanger. J. Polonovski. G. Biserte et M. Dautrevaux.
Tome 1. — Les constituants des organismes vivants.
Tome 2. — Métabolismes et régulations.
- Biologie animale et humaine** - PCEM 1, par G. Lucotte.
- Biologie cellulaire**, par M. Maillet.
- Biophysique**, par A. Bertrand. D. Ducassou. J.-Cl. Healy et J. Robert.
Tome 1. — Physico-chimie. Electrophysiologie.
Tome 2. — Utilisation médicale des rayonnements. Vision. Audition.
- Biophysique du neurone**, par M. Burgeat et D. Kayser.
- Biophysique des radiations**, par J. Dutreix. A. Desgrez. B. Bok et J.-M. Vinot.
- Cancérologie**, par J.-L. Amiel. J. Rouesse et D. Machover.
- Cardiologie**, par R. Rullière.
- Chimiothérapie psychiatrique**, par D. Ginestet et P. Péron-Magnan.
- Petite chirurgie**, par Ph. Détrie.
- Conduites d'urgences**, par F. Arcadio. A. Moulay. M. Boulos et A. Lespine.
- Constantes biologiques**, par R. D. Eastham.
- Dermato-allergologie de contact**, par G. Ducombs et G. Chabeau.
- Dermatologie et vénéréologie**, par Cl. Huriez. F. Desmons et H. Bérgeond.
- Dermatologie clinique et vénéréologie**, par R. Touraine et J. Revuz.
- Développement psychomoteur de l'enfant**, par R. S. Illingworth.
- Economie du médicament**, par M. Tisseyre-Berry et F. Belaïsch-Scemama.
- Education à domicile de l'enfant infirme moteur cérébral**, par N. R. Finnie.
- Embryologie médicale**, par J. Langman.
- Endocrinologie**, par J. Hazard et L. Perlemuter.
- L'Enfant normal**, par R. S. Illingworth.
- Epreuves fonctionnelles respiratoires**, par I. Brambilla.
- Equilibres acido-basiques en solution aqueuse**, pH, par A.-M. Huntz.
- Ergothérapie**, par L. Pierquin. J.-M. André et P. Farcy.
- L'examen du traumatisé**, par G. Piganiol et J.-P. Besnier.
- Fiscalité des professions médicales et paramédicales**, par Ch. Gosserez.
- Gastro-entérologie**, par P. Fouet.
- Génétique**, par J.-L. Rossignol.
- Gériatrie clinique**, par G. Collin de l'Hortet.
- Gérontologie**, par E. Martin et J.-P. Junod.
- Gynécologie et obstétrique**, par H. De Tourris. R. Henrion et M. Delecour.
- Hématologie**, par J. Bernard. J.-P. Lévy. B. Varet. J.-P. Clauvel. J.-D. Rain et Y. Sultan.
- Hépatologie**, par P. Fouet.
- Histoire de la médecine**, par R. Rullière.
- Histologie**, par J. Poirier et J.-L. Ribadeau-Dumas.
- Homéopathie**, par O.-A. Julian et M. Haffen.
- Immunologie générale**, par Ph. Letonturier.
- Immuno-pathologie**, par B. Jacotot. Ph. Reinert. F. Reyes. A. Sobel et R. Sylvestre.
- Législation psychiatrique**, par R. Goumilloux.

Maladies des reins et des voies urinaires, par D. Patte.

Mathématiques, par S. Geller.

Médecine légale, par L. Roche. J.-P. Do et L. Daligand.

Médecine nucléaire, par A. Desgrez. J.-L. Moretti. J. Robert et J.-M. Vinot.

Médecine préventive et hygiène, par G. Blancher.

Médecine psychosomatique, par A. Haynal et W. Pasini.

Médecine du sport, par R. Guillet. J. Genety et E. Brunet-Guedj.

Médecine du travail, par J. Proteau et M. Philbert.

Médecine d'urgence, anesthésie, réanimation, par G. François. M. Cara. R. Deleuze et M. Poisvert.

Méthode statistique, par S. Frontier.

Néonatalogie, par J. Laugier et F. Gold.

Néphrologie, par M. Legrain et J.-M. Suc.

Neurologie, par J. Cambier. M. Masson et H. Dehen.

Neuro-psychiatrie infantile, par P. Debray-Ritzen. P. Messerschmitt et B. Golse.

Neuropsychologie, par J. Barbizet et Ph. Dui-zabo.

Obésité, par A.-F. Creff et A. D. Herschberg.

Ophthalmologie, par H. Saraux.

Orthopédie de l'adulte, par A. Patel et F. Honnart.

Orthopédie pédiatrique, par H. Bensahel.

Oto-rhino-laryngologie, par M. Portmann.

Parasitologie clinique, par P. Jacquemin et J.-L. Jacquemin.

Pathologie infectieuse, par A. Margairaz.

Pédiatrie, par R. Laplane. M. Etienne. D. Graveleau. G. Lasfargues. G. Lepercq et Cl. Polonovski.

Pharmacologie médicale, par P. Lechat.

Physiologie gynécologique, par Cl. Boury-Heyler et J. Cohen.

Pneumologie, par J. Chrétien.

Pratique diététique courante, par Ch. Thou-lon-Page.

Psychiatrie de l'adulte, par Th. Lempérière et A. Féline.

Psychogériatrie, par Ch. Müller et J. Wertheimer.

Psychologie, par J. Delay et P. Pichot.

Psychologie médicale, par Ph. Jeammet. M. Raynaud et S. Consoli.

Psychologie pathologique, par J. Bergeret.

Psychomotricité et relaxation, par J. Defontaine.

Psychopathologie de l'enfant, par J. de Ajuria-guerra et O. Marcelli.

Radiodiagnostic, par J.-P. Monnier.

Rééducation fonctionnelle et réadaptation, par Cl. Hamonet et J.-N. Heuleu.

Rhumatologie, par L. Simon. F. Blotman et J. Claustre.

Risques et maladies liés aux médicaments, par C. Heusghem. G. Lagier et P. Lechat.

Sémiologie médicale, par M. Bariéty. R. Bonniot. J. Bariéty et J. Moline.

Sexologie, par G. Zwang.

Sexologie clinique, par E. Trimmer.

Sociologie et économie médicales, par Y. Pélicier et Ph. Mouchez.

Statistique, par S. Geller.

Stérilité conjugale, par J. Cohen et R. Palmer.

Surveillance et thérapeutique obstétricales, par J.-R. Giraud et M. Tournaire.

Thérapeutique, par M. Conte. J. Ristelhueber et J. Dalaycun.

Transfusion sanguine, par R. Sylvestre. M. Benbunan. Y. Brossard. B. Jaulmes. J. Revirion et M. Vroclans-Deiminas.

Traumatologie, par A. Patel et P. Derome.

Urgences chirurgicales, par B. Chiche et P. Moullé.

Urgences toxicologiques, par M. J. Lefèvre.

Vaccinations, par M. Rey.

Masson Editeur

120, bd Saint-Germain,
75280 Paris cedex 06

Dépôt légal : avril 1983

Maury-Imprimeur S.A.
45330 Malesherbes
Dépôt légal : mars 1983

N° F82/11675